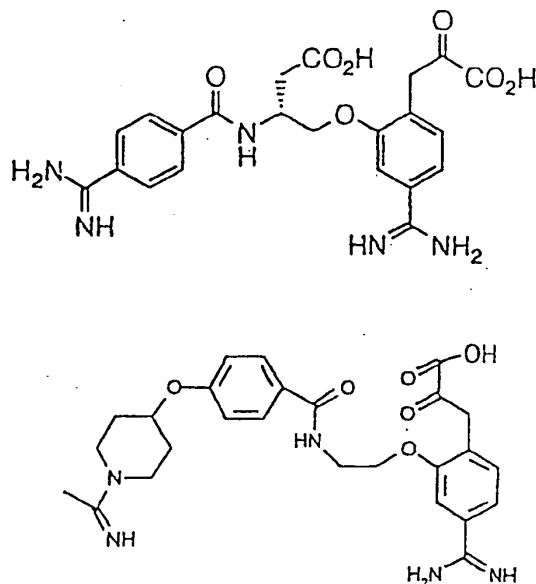




(51) 国際特許分類6 C07C 257/18, 271/22, 279/18, 309/64, 311/06, 311/14, 311/15, 323/62, C07D 207/325, 213/26, 233/26, 239/06, 307/46, 211/62, 211/92, 211/34, 295/16, 209/08, 209/14, 207/12, 401/04, 207/08, 453/02, A61K 31/34, 31/44, 31/40, 31/415, 31/505, 31/215, 31/195, 31/445	A1	(11) 国際公開番号 WO98/31661 (43) 国際公開日 1998年7月23日 (23.07.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/00176 (22) 国際出願日 1998年1月19日 (19.01.98) (30) 優先権データ 特願平9/6783 1997年1月17日 (17.01.97) 特願平9/194602 1997年7月18日 (18.07.97) 特願平9/331887 1997年12月2日 (02.12.97) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)[JP/JP] 〒104 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 高柳 大(TAKAYANAGI, Masaru)[JP/JP] 鷺 和之(SAGI, Kazuyuki)[JP/JP] 中川忠清(NAKAGAWA, Tadakiyo)[JP/JP] 山梨雅博(YAMANASHI, Masahiro)[JP/JP] 植原孝志(KAYAHARA, Takashi)[JP/JP] 竹花俊二(TAKEHANA, Shunji)[JP/JP] 福田弓子(FUKUDA, Yumiko)[JP/JP] 高橋三雄(TAKAHASHI, Mitsuo)[JP/JP] 東海林政孝(SHOJI, Masataka)[JP/JP] 〒210 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1番1号 味の素株式会社 中央研究所内 Kanagawa, (JP)	(74) 代理人 弁理士 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title: BENZAMIDINE DERIVATIVES (54) 発明の名称 ベンズアミジン誘導体 (57) Abstract Benzamidine derivatives involving compounds represented by formulae (a) and (b) and analogs thereof or pharmaceutically acceptable salts thereof. These compounds show anticoagulant effects based on their excellent effects of inhibiting activated blood coagulation factor X, which makes them useful as an anticoagulant. <div style="text-align: right;"></div> <div style="text-align: right;"></div>		

下記の式で表される化合物又はその類縁体であるベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容される塩を提供する。これらの化合物又はその塩は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用に基づく抗血液凝固作用を示し、抗凝固剤として有用である。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CC カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ共和国
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CZ チェコ
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア

FI フィンランド
FR フランス
GB 英国
GG ガンジー
GM ガンナ
GN ニア・ピサオ
GR ギリシャ
HU ハンガリー
ID インドネシア
IL イスラエル
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギス
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LI リヒテンシュタイン
LL 列島
LS レソト

LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドバ
MG マダガスカル
MK マケドニア共和国
ML マラウイ
MN モンゴル
MR モリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロベニア
SK スロバキア
SL シエラレオネ

SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャド
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トリニダード・トバゴ
TT トリニダード
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ベトナム
YU ユーゴスラヴィア
ZW ジンバブエ

明細書

ベンズアミジン誘導体

発明の背景

本発明は活性化血液凝固第X因子を可逆的に阻害して強力な抗凝固作用を示す経口投与可能な新規ベンズアミジン誘導体及びそれらを有効成分として含有する血液凝固抑制剤または血栓若しくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防・治療剤に関するものである。適応する前記疾病として例えば脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作（T I A）、くも膜下出血（血管れん縮）等の脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓等の肺血管障害における疾病、末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、さらに人工血管術及び人工弁置換後の血栓形成、冠動脈バイパス術後における再閉塞及び再狭窄、経皮的経管式冠動脈形成術（P T C A）または経皮的経管式冠動脈再開通療法（P T C R）等の血行再建後の再閉塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成などが挙げられる。

生活習慣の欧米化、人口の高齢化などに伴い、心筋梗塞、脳血栓症、末梢動脈血栓症をはじめとする血栓塞栓性疾患は年々増加する傾向にあり、その治療の社会的重要性はますます高まっている。抗血液凝固療法は、線溶療法及び抗血小板療法とともに血栓症の治療及び予防における内科的治療法の一端を担っている。

従来、血栓形成抑制剤として抗トロンビン剤の開発が行われてきたが、トロンビンは凝固反応の最終段階であるフィブリノーゲンのフィブリンへの活性化を司るばかりでなく、血小板の活性化及び凝集にも深く関与していることから、その阻害は出血傾向をきたす危険のあることが知られていた。また、経口投与での bioavailability が低く、現在のところ経口投与可能なトロンビン阻害剤は上市

されていない。

活性化血液凝固第X因子は外因系及び内因系凝固カスケード反応の合流点に位置し、トロンビンよりも上流に位置するため、本因子の阻害はトロンビン阻害よりも効率的にかつ、特異的に凝固系を阻害できる可能性がある〔トロンボシスリサーチ (THROMBOSIS RESEARCH) 19巻、339-349ページ、1980年〕。

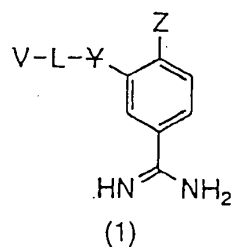
発明の開示

本発明は優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有する化合物を提供することにある。

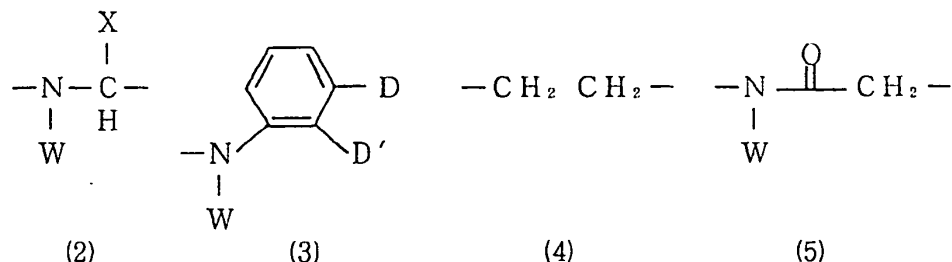
本発明は経口投与可能な活性化血液凝固第X因子に特異的な阻害作用を有する化合物を提供することにある。

本発明は上記化合物を含有する抗血液凝固剤または血栓もしくは塞栓の予防・治療剤を提供することにある。

本発明者らは、前記実状を鑑み、種々研究を行った結果、ある特定の新規ベンズアミジン誘導体が優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有することを示し、血栓・塞栓に基づく種々の疾病の予防並びに治療薬として有用であることを見だし、本発明を完成させるに至った。すなわち本発明は、下記一般式(1)で示されるベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩、並びにそれらを有効成分とする抗血液凝固剤である。



〔一般式(1)中、Lは下式(2)から(5)のいずれかの有機基を示す。〕



(式(2)、(3)、(5)中、Wは、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数5～12のアラルキル基もしくは炭素数2～4のカルボキシルアルキルスルホン基を示し、式(3)中、D又はD'のいずれか一方が一般式(1)中のYとの結合を示し、もう一方が水素原子を示し、

式(2)中、Xは、水素原子、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基または置換基を有していてもよいメチル、エチルもしくはベンジル基を示し、置換基を有する場合の置換基としては、カルボキシル基、炭素数2～10のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホンオキシ基、ピペリジルオキシ基、アミノピペリジルオキシ基、炭素数7～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、炭素数6～8のピペリジルアルキル基、炭素数8～11のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数9～15のアルコキシカルボニルピペリジルアルキル基、ピロリジルオキシ基、炭素数6～9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、アミノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン基、インドリル基もしくは炭素数1～5のアルキル基があげられる。また式(2)中、XとWは結合して環を構成してもよく、この場合-W-X-はエチレン基、トリメチレン基もしくはテトラメチレン基を示す。)

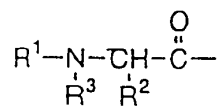
Lが式(2)または(3)のいずれかの有機基の場合、Vは、水素原子、置換基を有するフェニル又はベンゾイル基、置換基を有していてもよいベンゼンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル、カンファースルホニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、フェニルアセチル、キヌクリジニルアミノアセチル、キヌクリジニウムイルアセチル、インドールカルボニル、ピリジンカルボニル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイミドイル基または置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルカンスルホニル基を示す。

Lが式(4)の有機基の場合、Vは、置換基を有するベンゾイル基、置換基を有していてもよい2-ナフタレンスルホニル、カンファースルホニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、フェニルアセチル、キヌクリジニルアミノアセチル、キヌクリジニウムイルアセチル、インドールカルボニル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイミドイル基または置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルカンスルホニル基を示す。Lが式(5)の有機基の場合、Vは置換基を有していてもよい炭素数4から10のアリール基を示す。

Lが式(2)~(5)のいずれかの有機基の場合において、Vが置換基を有する場合の置換基としては、カルボキシ基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミジノ基、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数1~3のアルコキシ基で置換されてもよい炭素数1~8のアシル基、ハロゲノ基、アミノ基、炭素数1~6のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数4~6のアリールアミノ基、炭素数2~7のアルコキシカルボニルアミノ基、炭素数1~3のアミノアルキル基、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数4~10のN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基、ピペリジルオキシ基、アミノ基で置換されてもよい炭素数6~9のアシルピペリジルオキシ基、炭素数7~10のイミノアルキルピペリ

ジルオキシ基、炭素数 8 ～ 14 のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数 6 ～ 9 のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 7 ～ 13 のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、炭素数 2 ～ 7 のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数 3 ～ 8 のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 3 ～ 7 のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数 4 ～ 8 のアルコキシカルボニルアルケニル基、炭素数 4 ～ 10 のアリール基、炭素数 6 ～ 12 のアリールアルケニル基、炭素数 1 ～ 10 のアルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、炭素数 3 ～ 8 のアルキル基、炭素数 4 ～ 10 のアリールスルホニル基、炭素数 5 ～ 12 のアリールアルキル基、ピペラジンカルボニル基、炭素数 7 ～ 10 のイミノアルキルピペラジンカルボニル基、ピペラジンスルホニル基、炭素数 6 ～ 9 のイミノアルキルピペラジンスルホニル基、ベンジルスルホニルアミノ基、炭素数 6 ～ 9 のピペリジルアルキル基、炭素数 8 ～ 12 のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数 6 ～ 9 のピペリジデンアルキル基、炭素数 8 ～ 12 のイミノアルキルピペリジデンアルキル基、グアニジノ基、ホスホノ基、炭素数 2 ～ 9 のジアルコキシホスホリル基、炭素数 1 ～ 4 のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基、アミノエチルオキシ基、炭素数 3 ～ 6 のジアルキルアミノスルホニル基、炭素数 2 ～ 4 のジアルキルグアニジノ基が挙げられる。

L が式 (2) ～ (4) のいずれかの有機基の場合には、或いは V は次の式 (6) の有機基を示す。

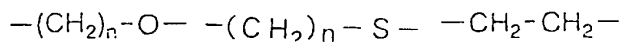


(6)

(R¹ は水素原子、アルコキシカルボニル基もしくはメチル基のいずれかを表

し、 R^2 は水素原子、メチル基、ブチル基、ベンジル基、アミノブチル基、ヒドロキシカルボニルエチル基、ヒドロキシカルボニルプロピル基もしくはイミダゾリルメチル基のいずれかを表し、 R^3 は水素原子もしくはピリジル基を示す。)

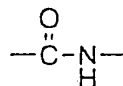
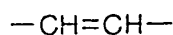
Yは下式(7)、(8)、(9)、(10)または(11)のいずれかを示す。



(7)

(8)

(9)

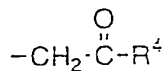


(10)

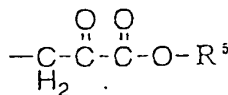
(11)

(式(7)および(8)中、 n は1~3の整数を示す。)

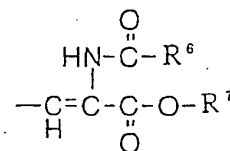
Zは水素原子、炭素数1~6のアルキル基、ハロゲノ基または下式(12-1)、(12-2)、(12-3)のいずれかを示す。



(12-1)



(12-2)



(12-3)

(R^4 はカルボキシル基もしくは炭素数4~10のアリール基のいずれか、 R^5 は炭素数1~6のアルキル基、 R^6 は水素原子、炭素数1~6のアルキル基又は炭素数1~7のアルコキシ基のいずれか、 R^7 は水素原子又は炭素数1~6のアルキル基のいずれかを示す。)]

発明を実施するための最良の形態

一般式(1)の化合物としては、下記の化合物が好ましい。

一般式(1)中、Lが式(2)から(5)のいずれかの有機基を示し、式(2)中、Wが、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数4～10のアリール基もしくは炭素数5～12のアラルキル基を示し、式(3)及び(5)中、Wは水素原子を示し、式(3)中、Dが一般式(1)中のYとの結合を示し、D'が水素原子を示し、

Xが、水素原子、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基または置換基を有していてもよいメチル、エチルもしくはベンジル基を示し、置換基を有する場合の置換基としては、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニルオキシ基、ピペリジルオキシ基、炭素数7～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、炭素数6～8のピペリジルアルキル基、炭素数8～11のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数9～15のアルコキシカルボニルピペリジルアルキル基、ピロリジルオキシ基、炭素数6～9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、アミジノ基、ヒドロキシ基、ハロゲノ基、インドリル基もしくは炭素数1～3のアルキル基があげられ、また式(2)中、XとWは結合して環を構成してもよく、この場合-W-X-はエチレン基、トリメチレン基もしくはテトラメチレン基を示し、

Lが式(2)または(3)のいずれかの有機基の場合、Vは、水素原子、置換基を有するベンゾイル基、置換基を有していてもよいベンゼンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル、カンファースルホニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、フェニルアセチル、キヌクリジニルアミノアセチル、キヌクリジニウミルアセチル、インドールカルボニル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイ

ミドイル基または置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルカンスルホニル基を示し、

Lが式(4)の有機基の場合、Vは、置換基を有するベンゾイル基、置換基を有していてもよい2-ナフタレンスルホニル、カンファースルホニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、フェニルアセチル、キヌクリジニルアミノアセチル、キヌクリジニウミルアセチル、インドールカルボニル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイミドイル基または置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルカンスルホニル基を示し、Lが式(5)の有機基の場合、Vは置換基を有していてもよい炭素数4から10のアリール基を示し、

Lが式(2)～(5)のいずれかの有機基の場合において、Vが置換基を有する場合の置換基としては、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミジノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数1～8のアシル基、ハロゲノ基、アミノ基、炭素数1～6のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数4～6のアリールアミノ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニルアミノ基、炭素数1～3のアミノアルキル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数4～10のN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基、ピペリジルオキシ基、炭素数7～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数6～9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、炭素数3～7のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数4～8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数2～7のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数3～8のアルコキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数6～12のアリールアルケニル基、炭素数1～10のアルコキシ基、ニトロ基、トリ

フルオロメチル基、炭素数3～8のアルキル基、炭素数4～10のアリールスルホニル基、炭素数5～12のアリールアルキル基、ピペラジンカルボニル基、炭素数7～10のイミノアルキルピペラジンカルボニル基、ピペラジンスルホニル基、炭素数6～9のイミノアルキルピペラジンスルホニル基、ベンジルスルホニルアミノ基、炭素数6～9のピペリジルアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数6～9のピペリジデンアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルピペリジデンアルキル基、グアニジノ基、ホスホノ基、炭素数2～9のジアルコキシホスホリル基、炭素数1～4のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基、アミノエチルオキシ基が挙げられ、

Lが式(2)～(4)のいずれかの有機基の場合には、或いはVは式(6)の有機基を示し、

Yが式(7)、(8)、(9)、(10)または(11)のいずれかを示し、式(7)中、nは1又は2であり、式(8)中、nは1であり、

Zが水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン基または式(12-1)のいずれかを示し、式(12-1)中、R'はカルボキシル基もしくは炭素数4～10のアリール基のいずれかを示す、ベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

ここで、一般式(1)中、Vが置換基を有する場合の置換基が、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、アミジノ基、アセチル基、臭素原子、アミノ基、メチルアミノ基、*t*-ブトキシカルボニルアミノ基、アミノメチル基、(メチルアミノ)メチル基、(N-*t*-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチル基、4-ピペリジルオキシ基、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ基、3-ピロリジルオキシ基、1-*t*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジルオキシ基、2-カルボキシルエテニル基、2-(エトキシカルボニル)エテニル基、ジメチルカルバモイル基、N-エチル-

N-メチルカルバモイル基、2-イミダゾリニル基、1-ピペリジンカルボニル基、N, N-ジメチルアミノ基、2-(テトラヒドロピリミジニル)基、1-ピロリジンカルボニル基、2-(4-ピリジル)ビニル基、1-ピロール基、シクロヘキシルオキシ基、ジエチルアミノ基、2-(4-ピリジル)エチル基、イソプロピル基、1-ピロリジル基、ベンゾイル基、ベンゼンスルホニル基、ベンジル基、4-ピリジル基、ジメチルアミノ基、1-ピペリジニル基、フェノキシ基、1-ピペラジンカルボニル基、1-アセトイミドイル-4-ピペラジンカルボニル基、(4-ピリジル)アミノ基、メチルカルバモイル基、フェニル基、シクロヘキシル基、1-ピペラジンスルホニル基、1-アセトイミドイル-4-ピペラジンスルホニル基、4-(ピリジル)メチル基、4-ピペリジリデンメチル基、4-ピペリジルメチル基、1-アセトイミドイル-4-ピペリジリデンメチル基、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルメチル基、2-イミダゾリル基、1-フェノキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ基、モノエトキシヒドロキシホスホリル基、ジエトキシホスホリル基、塩素原子、1-(アミノアセチル)-4-ピペリジルオキシ基、トリフルオロメチル基、ベンジルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、ホスホノ基もしくはアミノエチルオキシ基のいずれかである、ベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

ここで、一般式(1)中、Wが、水素原子、メチル基もしくはベンジル基のいずれかである、ベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

ここで、一般式(1)中、Xが置換基を有する場合の置換基が、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、エタンスルホニルオキシ基、ブタンスルホニルオキシ基、4-ピペリジルオキシ基、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ基、1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ基、4-ピペリジルメチル基、(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)メ

チル基、1-アセトイミドイル-3-ピロリジルオキシ基、イソプロピル基、3-インドリル基もしくはヨウ素原子のいずれかである、ベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

ここで、一般式(1)中、Zが、水素原子、ヨウ素原子、メチル基、2-カルボキシル-2-オキソエチル基もしくは2-(2-フリル)-2-オキソエチル基のいずれかである、ベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

又は、一般式(1)中、Lが式(2)の有機基を示し、式(2)中、Wが、水素原子、炭素数1~6のアルキル基、炭素数4~10のアリール基もしくは炭素数5~12のアラルキル基を示し、

Xが、水素原子、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基または置換基を有していてもよいメチル、エチルもしくはベンジル基を示し、置換基を有する場合の置換基としては、カルボキシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、炭素数1~6のアルキルスルホニルオキシ基、ピペリジルオキシ基、炭素数7~10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数8~14のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、炭素数6~8のピペリジルアルキル基、炭素数8~11のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数9~15のアルコキシカルボニルピペリジルアルキル基、ピロリジルオキシ基、炭素数6~9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数7~13のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基を示し、

Vが、水素原子、置換基を有するベンゾイル基、置換基を有していてもよいベンゼンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル、カンファースルホニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、フェニルアセチル、キヌクリジニルアミノアセチル、キヌクリジニウムアセチルまたは置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルカンスルホニル基を示し、

Vが置換基を有する場合の置換基としては、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアミノアルキル基、炭素数2～7のアルキルアミノアルキル基、炭素数4～10のN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基、ピペリジルオキシ基、炭素数7～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数6～9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、炭素数3～7のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数4～8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数3～7のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～8のアルコキシカルボニルアルケニル基が挙げられ、

或いはVは式(6)の有機基を示し、(式(6)中、 R^1 は水素原子、アルコキシカルボニル基又はメチル基を表し、 R^2 はメチル基、ブチル基、ベンジル基、アミノブチル基、ヒドロキシカルボニルエチル基、ヒドロキシカルボニルプロピル基もしくはイミダゾリルメチル基のいずれかを表し、 R^3 は水素原子を示す。)、

Yが式(7)、(8)、(9)、(10)または(11)のいずれかを示し、式(7)中、nは1又は2であり、式(8)中、nは1であり、

Zが水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン基または式(12-1)のいずれかを示し、式(12-1)中、 R^4 はカルボキシル基もしくは炭素数4～10のアリール基のいずれかを示す、ベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

ここで、一般式(1)中、Vが置換基を有する場合の置換基がカルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アミジノ基、アセチル基、臭素原子、アミノ基、メチルアミノ基、*t*-ブトキシカルボニルアミノ基、アミノメチル基、(メチルアミノ)メチル基、(N-*t*-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチル基、4-ピペリジルオキシ基、1-アセ

トイミドイルー4ーピペリジルオキシ基、3ーピロリジルオキシ基、1ーtーブトキシカルボニルー3ーピロリジルオキシ基、2ーカルボキシルエテニル基、2ー(エトキシカルボニル)エテニル基のいずれかである、ベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

ここで、一般式(1)中、Wが水素原子、メチル基、ベンジル基のいずれかである、ベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

ここで、一般式(1)中、Xが置換基を有する場合の置換基がカルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、エタンスルフォニルオキシ基、ブタンスルフォニルオキシ基、4ーピペリジルオキシ基、1ーアセトイミドイルー4ーピペリジルオキシ基、1ーベンジルオキシカルボニルー4ーピペリジルオキシ基、4ーピペリジルメチル基、(1ーアセトイミドイルー4ーピペリジル)メチル基、1ーアセトイミドイルー3ーピロリジルオキシ基のいずれかである、ベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

ここで、一般式(1)中、Zが水素原子、ヨウ素原子、メチル基、2ーカルボキシル2ーオキソエチル基、2ー(2ーフリル)ー2ーオキソエチル基のいずれかである、ベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

又は、一般式(1)中、Lが式(2)又は式(4)の有機基を示し、式(2)中、Wが、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を示し、

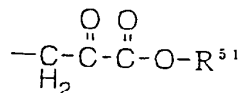
Xが、水素原子、炭素数2～3のカルボキシアリル基又は炭素数3～6のアリルコキシカルボニルアリル基を示し、

Vが、置換基を有するベンゾイル、ピリジンカルボニルもしくはピペリジンカルボニル基を示し、該置換基としては、カルボキシル基、炭素数2～7のアリルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミジノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数1～8のアシル基、ハロゲン基、アミノ基、炭素数1～6のモノもしくは

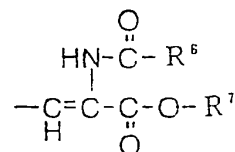
ジアルキルアミノ基、炭素数4～6のアリールアミノ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニルアミノ基、炭素数1～3のアミノアルキル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数4～10のN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基、ピペリジルオキシ基、炭素数7～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数6～9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、炭素数2～7のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数3～8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数3～7のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～8のアルコキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数6～12のアリールアルケニル基、炭素数1～10のアルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、炭素数3～8のアルキル基、炭素数4～10のアリールスルホニル基、炭素数5～12のアリールアルキル基、ピペラジンカルボニル基、炭素数7～10のイミノアルキルピペラジンカルボニル基、ピペラジンスルホニル基、炭素数6～9のイミノアルキルピペラジンスルホニル基、ベンジルスルホニルアミノ基、炭素数6～9のピペリジルアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数6～9のピペリジデンアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルピペリジデンアルキル基、グアニジノ基、ホスホノ基、炭素数2～9のジアルコキシホスホリル基、炭素数1～4のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基、アミノエチルオキシ基、炭素数3～6のジアルキルアミノスルホニル基、炭素数2～4のジアルキルグアニジノ基が挙げられ、

Yが式(7)を示し、式(7)中、nは1の整数を示し、

Zが、水素原子、(12-2-1)、(12-3)のいずれかを示す、



(12-2-1)



(12-3)

(R^{51} は、水素原子または炭素数1～6のアルキル基、 R^6 は水素原子、炭素数1～6のアルキル基又は炭素数1～7のアルコキシ基のいずれか、 R^7 は水素原子又は炭素数1～6のアルキル基のいずれかを示す。)]

ベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

ここで、一般式(1)中、Lが式(2)の有機基を示す、ベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

ここで、一般式(1)中、Lが式(2)の有機基を示し、式(2)中、Wが、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を示し、

Xが、水素原子、炭素数2～3のカルボキシアリル基又は炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を示し、

Vが、置換基を有するベンゾイル、ピリジンカルボニルもしくはピペリジンカルボニル基を示し、該置換基としては、カルバモイル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミジノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数2～8のアシル基、炭素数2～6のジアルキルアミノ基、炭素数4～6のアリールアミノ基、炭素数3～7のジアルキルアミノアルキル基、ピペリジルオキシ基、炭素数7～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数6～9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数4～10のアリール基、炭素数6～12のアリールアルケニル基、炭素数6～10のアルコキシ基、炭素数3～8のアルキル基、炭素数4～10のアリー

ルスルホニル基、炭素数 7～10 のイミノアルキルピペラジンカルボニル基、炭素数 6～9 のイミノアルキルピペラジンスルホニル基、炭素数 6～9 のピペリジルアルキル基、炭素数 8～12 のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数 6～9 のピペリジデンアルキル基、炭素数 8～12 のイミノアルキルピペリジデンアルキル基、グアニジノ基が挙げらる、ベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

ここで、一般式 (1) 中、L が式 (2) の有機基を示し、式 (2) 中、W は、水素原子又はメチル基を示し、X が、水素原子、炭素数 2～3 のカルボキシルアルキル基又は炭素数 3～6 のアルコキシカルボニルアルキル基を示し、

V が、1-(ピリジル)-ピペリジン-4-カルボニル基又は置換基を有するベンゾイル基を示し、該置換基としては炭素数 3～7 のジアルキルカルバモイル基、炭素数 3～7 のジアルキルアミジノ基、ベンゾイル基、炭素数 2～6 のジアルキルアミノ基、ピリジルアミノ基、炭素数 7～10 のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 6～9 のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 6～7 のピリジルアルキル基、炭素数 8～12 のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数 8～12 のイミノアルキルピペリジデンアルキル基、グアニジノ基、が挙げられ、

Y が式 (7) を示し、式 (7) 中、n は 1 の整数を示し、

Z が水素原子、式 (12-2-1) を示す、ベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

ここで、一般式 (1) 中、L が式 (2) の有機基を示し、式 (2) 中、W は、水素原子を示し、X が、水素原子、炭素数 2～3 のカルボキシルアルキル基又は炭素数 3～6 のアルコキシカルボニルアルキル基を示し、

V が、1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボニル基又はパラ位に置換基を有するベンゾイル基を示し、該置換基としてはジメチルカルバモイル基、

(ピロリジン-1-イル)カルボニル基、N, N-ジメチルアミジノ基、(ピロリジン-1-イル)(イミノ)メチル基、ベンゾイル基、1-ピロリジル基、4-ピリジルアミノ基、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ基、4-ピリジリエチル基、グアニジノ基、が挙げられ、

Yが式(7)を示し、式(7)中、nは1の整数を示し、

Zが式(12-2-1)を示す、ベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

又は、一般式(1)中、Lが式(2)の有機基を示し、式(2)中、Wが、水素原子を示し、

Xが、炭素数2~3のカルボキシアルキル基又は炭素数3~6のアルコキシカルボニルアルキル基を示し、

Vが、メタ位又はパラ位に置換基を有するベンゾイル、ピリジンカルボニルもしくはピペリジンカルボニル基を示し、該置換基としては、炭素数2~7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、ピリジル基、カルボキシル基、アミジノ基、炭素数3~6のジアルキルアミノカルボニル基、炭素数3~6のジアルキルアミノスルホニル基、イミダゾリン-2-イル-アミノ基、ピロリジル基、ピペリジルオキシ基、炭素数7~10のイミノアルキルピペリジルオキシ基が挙げられ、

Yが式(7)を示し、式(7)中、nは1の整数を示し、

Zが(12-2-1)、(12-3)のいずれかを示す、

ベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

ここで、一般式(1)中、Zが2-アセトアミド-2-エトキシカルボニルエテニル基、2-アセトアミド-2-メトキシカルボニルエテニル基、2-アセトアミド-2-カルボキシルエテニル基、又は2-カルボキシ-2-オキソエチル基のいずれかである、ベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

ここで、一般式(1)中、Xがエトキシカルボニルメチル基又はカルボキシメチル基のいずれかである、ベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

ここで、一般式(1)中、Vが、パラ位に置換基を有するベンゾイル、ピリジンカルボニルもしくはピペリジンカルボニル基を示し、該置換基としては、アミノ基、カルボキシル基、ジメチルアミノカルボニル基、1-ピロリジルカルボニル基、4-ピペリジルオキシ基又は1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ基のいずれかである、ベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

又は、一般式(1)中、Lが式(2)有機基を示し、

Wが、水素原子を示し、

Xが、置換基を有するベンジル基を示し、置換基としては、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニルオキシ基、ピペリジルオキシ基、炭素数7～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、炭素数6～8のピペリジルアルキル基、炭素数8～11のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数9～15のアルコキシカルボニルピペリジルアルキル基、ピロリジルオキシ基、炭素数6～9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、アミノ基、ベンジルオキシカルボニル基、ヒドロキシ基、ハロゲノ基、アミノピペリジルオキシ基もしくは炭素数1～3のアルキル基があげられ、

Vが、水素原子、2-ナフタレンスルホニル、カンファースルホニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、フェニルアセチル、キヌクリジニルアミノアセチル、キヌクリジニウムイルアセチル、インドールカルボニル、フェニルチオカルボニル、ピリジンカルボニル、ピペリジンカルボニル基もしくはベンズイミドイ

ル基または置換基を有していてもよい炭素数 1～6 のアルカンスルホニル、ベンゼンスルホニル基を示し、置換基としては、カルボキシル基、炭素数 2～7 のアルコキシカルボニル基、炭素数 2～7 のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数 3～8 のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 3～7 のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数 4～8 のアルコキシカルボニルアルケニル基、ホスホノ基、炭素数 2～9 のジアルコキシホスホリル基、炭素数 1～4 のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基が挙げられ、

Y が式 (7) を示し、式 (7) 中、n は 1 の整数を示し、

Z が水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基、ハロゲノ基または式 (12-1)、(12-2)、(12-3) のいずれかを示す、ベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

ここで、X が、置換基を有するベンジル基を示し、置換基としては、カルボキシル基、炭素数 2～7 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1～6 のアルキルスルホニルオキシ基、ピペリジルオキシ基、炭素数 7～10 のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 8～14 のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、炭素数 6～8 のピペリジルアルキル基、炭素数 8～11 のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数 9～15 のアルコキシカルボニルピペリジルアルキル基、ピロリジルオキシ基、炭素数 6～9 のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 7～13 のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基があげられ、

V が、水素原子、ベンゼンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル、カンファースルホニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、フェニルアセチル、キヌクリジニルアミノアセチル、キヌクリジニウミルアセチルまたは炭素数 1～6 のアルカンスルホニル基を示し、

Y が式 (7) を示し、式 (7) 中、n は 1 の整数を示し、

Z が水素原子または式 (12-1) のいずれかを示す、ベンズアミジン誘導体

又はその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

より具体的には、これらに限定されるものではないが、実施例に記載の化合物が好ましい。

特に、(3R)-3-(4-アミジノベンゾイルアミノ)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]ブタン酸、(3R)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]-3-(4-ジメチルカルバモイルベンゾイルアミノ)ブタン酸、(3R)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]-3-(4-カルボキシルベンゾイルアミノ)ブタン酸、(3R)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]-3-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンゾイルアミノ]ブタン酸、(3R)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]-3-[4-(1-(1-イミノエチル)ピペリジル-4-オキシ)ベンゾイルアミノ]ブタン酸又は(3R)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]-3-[4-(ピロリジン-1-スルホニル)ベンゾイルアミノ]ブタン酸よりなる群の中から選ばれるベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

又、実施例79、実施例213及び実施例206の化合物が好ましい。又、実施例193、実施例191の(3R)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]-3-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンゾイルアミノ]ブタン酸、実施例215、実施例205及び実施例7の化合物も好ましい。

一般式(1)の化合物におけるアミジノ基は適当な保護基により保護されていてもよい。

本発明においてアルキルは分岐、環を含んでもよい。例えばアルキル基にはシ

クロヘキシルメチル基等が含まれる。アリールとは芳香族炭化水素環基のみならず、O、N及びSから選ばれる1～3個の複素原子を有する複素芳香環基をも示している。アリール基を具体的に挙げるとフェニル、ピリジル、イミダゾール、ピローリル基等があり、例えばアリールアルケニル基には、2-(4-ピリジル)ビニル基等が含まれる。またジアルキルアミジノ基とは、N, N'-ジアルキルアミジノ基およびN, N'-ジアルキルアミジノ基を示している。ジアルキルカルバモイル基、ジアルキルアミジノ基、ジアルキルアミノ基、ジアルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノスルホニル基、ジアルキルグアニジノ基において二つのアルキル基は結合して環を構成しても良い。またこのときCH₂の1つがO、NH、Sで置換されていてもよく、またCH₂-CH₂はCH=CHで置換されていてもよい。例えばジアルキルカルバモイル基にはピロリジン-1-カルボニル基等が、ジアルキルアミジノ基には2-イミダゾリン-2-イル基、(ピロリジン-1-イル)(イミノ)メチル基等が、ジアルキルグアニジノ基にはイミダゾリン-2-アミノ基等が含まれる。またアシルとはアルキルカルボニルのみならずアリールカルボニルをも含んでいる。例えば炭素数1～8のアシル基にはベンゾイル基等が含まれる。またアルコキシはアルキルオキシのみならずアリールオキシ、アラルキルオキシをも示している。例えばアルコキシ基にはシクロヘキシルオキシ基、フェノキシ基等が含まれ、アルコキシカルボニル基にはベンジルオキシカルボニル基等が含まれる。

本発明においてアリールとは芳香族炭化水素環基のみならず、芳香族複素環基をも示している。例えばアリールアルケニル基を具体的に挙げると、2-(4-ピリジル)ビニル基等がある。またジアルキルアミジノ基とはN, N'-ジアルキルアミジノ基およびN, N'-ジアルキルアミジノ基を示している。ジアルキルカルバモイル基、ジアルキルアミジノ基、ジアルキルアミノ基、ジアルキルアミノアルキル基において二つのアルキル基は結合して環を構成しても良

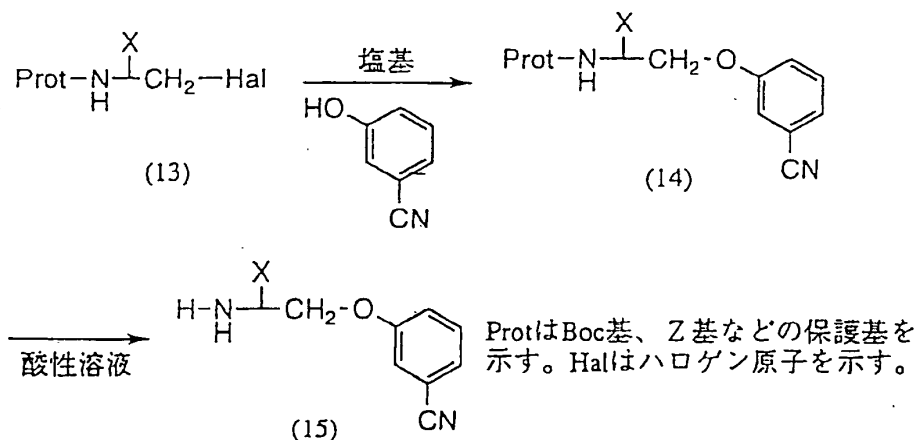
い。たとえばジアルキルカルバモイル基を具体的に挙げると 1-ピロリジンカルボニル基等が、ジアルキルアミノ基を具体的に挙げると 2-イミダゾリン-2-イル基等が挙げられる。またアルコキシとはアルキルオキシのみならずアリールオキシをも示している。たとえばアルコシカルボニルピペリジルオキシ基を具体的に挙げると、1-フェノキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ基等が挙げられる。

また、本発明化合物は不斉炭素を有する場合があります、本発明化合物には幾何異性体、互変異性体、光学異性体などの各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。

以下に本発明化合物 (1) の代表的な製造法を説明する。

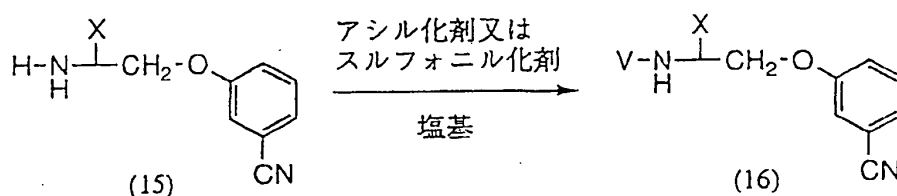
(Lが前記式 (2) を示す場合の製造法)

窒素上を例えばベンジルオキシカルボニル基或いは t-ブトキシカルボニル基で保護したアミノアルキルハライド (13) に、溶媒として例えばジメチルホルムアミド等を用い、例えば炭酸カリウム等の塩基存在下 3-シアノフェノールを作用させることによりベンゾニトリル誘導体 (14) を得ることができる。そして得られたベンゾニトリル誘導体 (14) の窒素上の保護基は、例えば 4 規定塩化水素のジオキサン溶液等酸性溶液中で脱保護することによりアミン (15) を得ることができる。

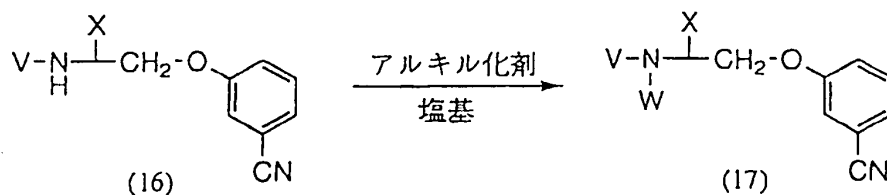


続いて、前記一般式（１）において、Vが置換基を有するベンゾイル基、または置換基を有していてもよいシンナモイル基、ピペリジンカルボニル基、フェニルアセチル基あるいは前記式（６）の有機基で表される場合には、溶媒として例えばジクロロメタン等を用い、アミン（１５）に、例えばジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、アシル化剤を作用させることにより、アミド（１６）を得ることができる。

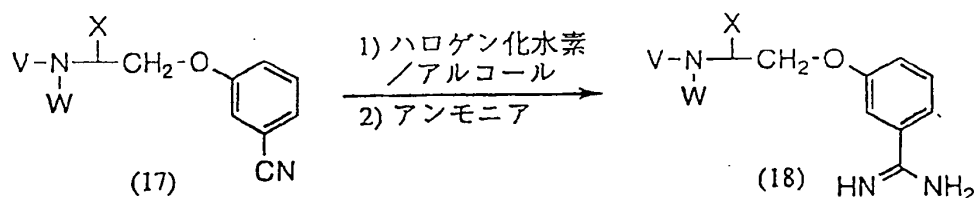
また、前記一般式（１）において、Vが置換基を有していてもよい炭素数１～６のアルカンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、ナフタレンスルホニル基で表される場合には、溶媒として例えばジメチルホルムアミド等を用い、アミン（１５）に、例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、スルホニル化剤を作用させることによりアミド（１６）を得ることができる。



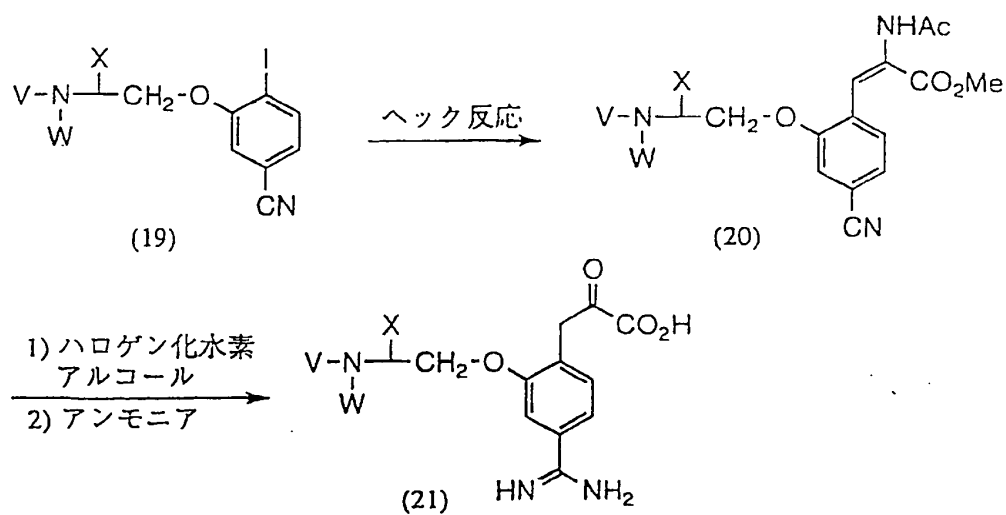
ここで、前記一般式（１）において、Wが水素以外の有機基で表される場合には、溶媒として例えばジメチルホルムアミド等を用い、アミド（１６）に、例えば水素化ナトリウム等の塩基を作用させた後、アルキル化剤を作用させることにより窒素上にWの導入されたアミド（１７）を得ることができる。



こうして得られたアミド(17)に対し、例えば塩化水素等のハロゲン化水素を含有する、例えばエタノール等のアルコールを作用させ、続いてアンモニアを反応させることによりシアノ基をアミジノ基へと変換することができる。このような工程により一般式(1)においてYが前記式(7)で表され、Zが水素原子で表される、ベンズアミジン誘導体(18)を製造することができる。

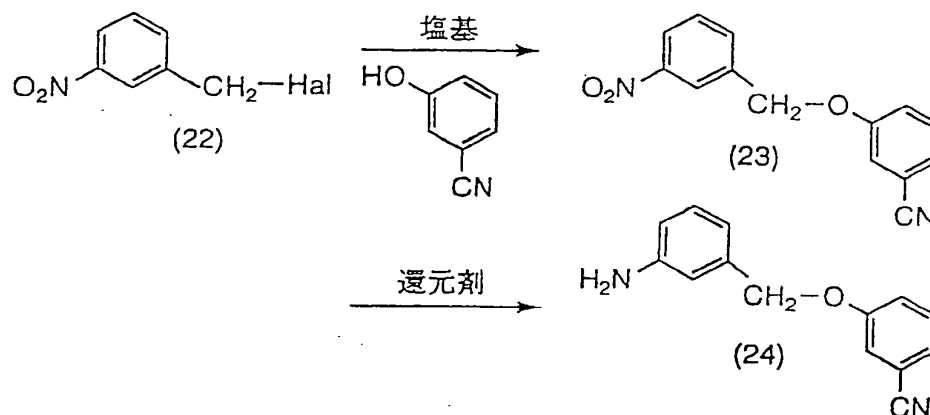


Zが2-オキソ-2-カルボキシエチル基で表される場合には5-シアノ-2-ヨードフェノールを出発原料として用い、前記(16)の製造方法と同様にし、4-ヨードベンゾニトリル誘導体(19)を得た後、このものと例えば2-アセチルアミノアクリル酸メチルとを例えばヘック反応等の反応によって縮合させることによりアクリル酸誘導体(20)へ導くことができる。そして、前記と同様にシアノ基をアミノ基へと変換し、4位置換基上のエステル部位とエナミノ部位の加水分解を同時に行うことにより一般式(1)においてYが前記式(7)で表され、Zが2-オキソ-2-カルボキシエチル基で表される、ベンズアミノ誘導体(21)を製造することができる。



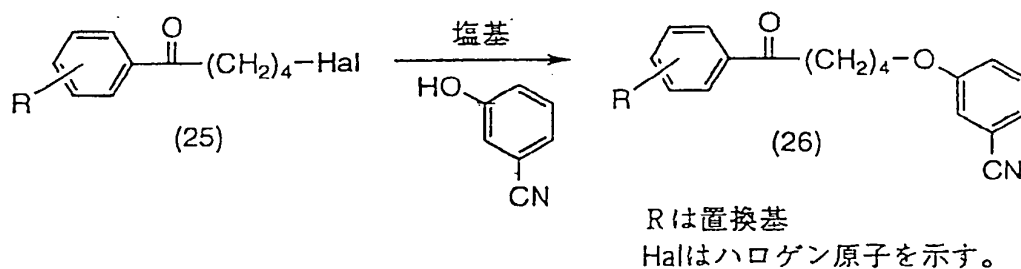
(Lが前記式(3)を示す場合の製造法)

3-ニトロフェニルアルキルハライド(22)を用いて前記(14)の製造方法と同様にしてベンゾニトリル誘導体(23)を得た後、例えば酢酸を溶媒として、例えば亜鉛を作用させることによりアミン(24)を得ることができる。このアミンを用いて前記(16)の製造方法と同様にしてアシル化またはスルホン化を行ったのち、前記と同様にシアノ基をアミノ基に変換することにより、一般式(1)においてYが前記式(7)で表され、Zが水素原子で示されるベンズアミジン誘導体を得ることができる。



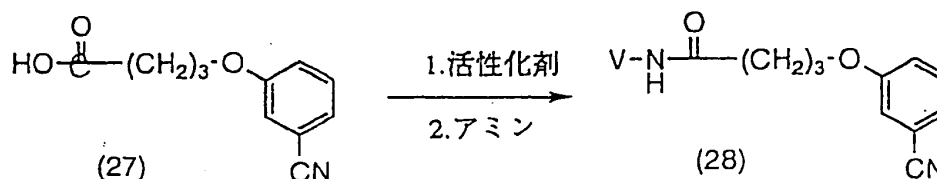
(Lが前記式(4)を示す場合の製造法)

Vが置換基を有するベンゾイル基の場合、例えば後記実施例63に示すように、オキソアルキルハライド(25)を調製し、前記(14)の製造方法と同様にし、ベンゾニトリル誘導体(26)が得られる。この時、オキソアルキルハライド(25)のケトン基は例えばアセタール等に変換して保護してから反応させても良い。ベンゾニトリル誘導体(26)のシアノ基を前記と同様にアミノ基に変換することにより一般式(1)においてYが前記式(7)で表され、Zが水素原子で示されるベンズアミジン誘導体を得ることができる。



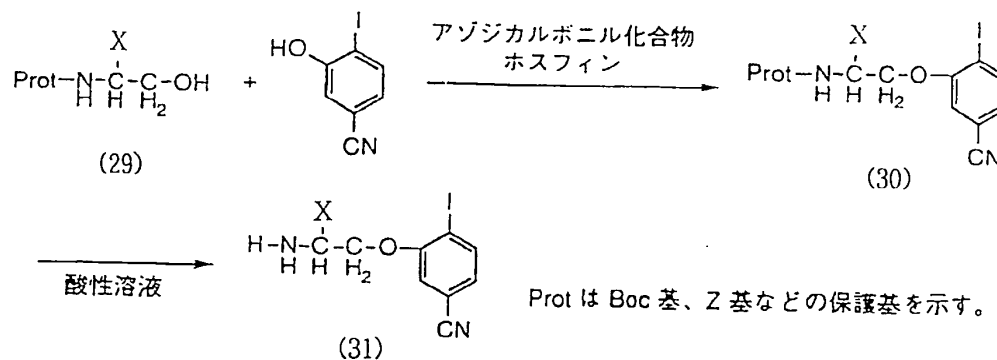
(Lが前記式(5)を示す場合の製造法)

例えば後記実施例67に示すように、カルボン酸(27)を調製し、これを例えば塩基存在下クロロ蟻酸エチルを作用させることにより活性化し、適当なアミンを作用させることによりアミド(28)を得ることができる。前記と同様にシアノ基をアミノ基に変換することにより一般式(1)においてYが前記式(7)で表され、Zが水素原子で示されるベンズアミジン誘導体を得ることができる。



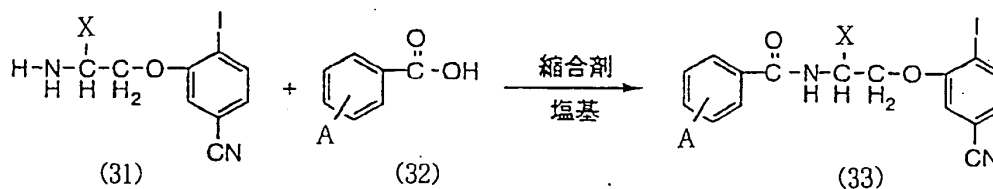
本発明のベンズアミジン誘導体は、又、以下に述べる様な工程にても製造することができる。

すなわち、窒素上を例えばベンジルオキシカルボニル基又はt-ブトキシカルボニル基で保護したアミノアルキルアルコール(29)と3-シアノ-5-ヨードフェノールに、溶媒として例えばTHF等を用い、例えばトリフェニルホスフィン等の存在下、例えばアゾジカルボン酸ジエチル等のアゾジカルボニル化合物を作用させることによりベンゾニトリル誘導体(30)を得ることができる。そして得られたベンゾニトリル誘導体(30)の窒素上の保護基を、例えば4規定塩化水素のジオキサン溶液等の酸性溶液中で脱保護することによりアミン(31)を得ることができる。



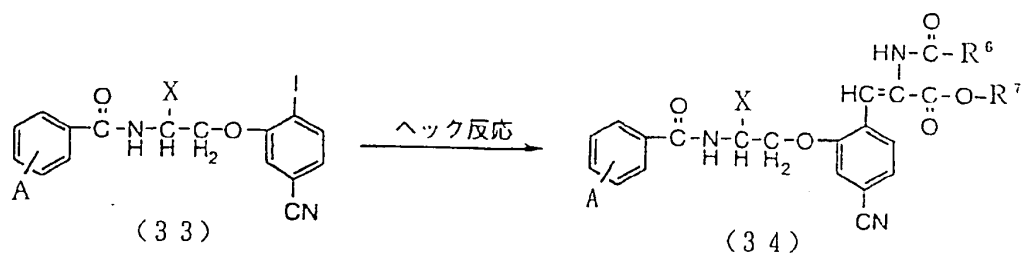
(式中、Xは炭素数2～3のカルボキシアルキル基又は炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)

続いて、溶媒として例えばジクロロメタン等を用い、アミン(31)に、例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、縮合剤を作用させることにより、カルボン酸(32)との縮合を行い、アミド(33)を得ることができる。

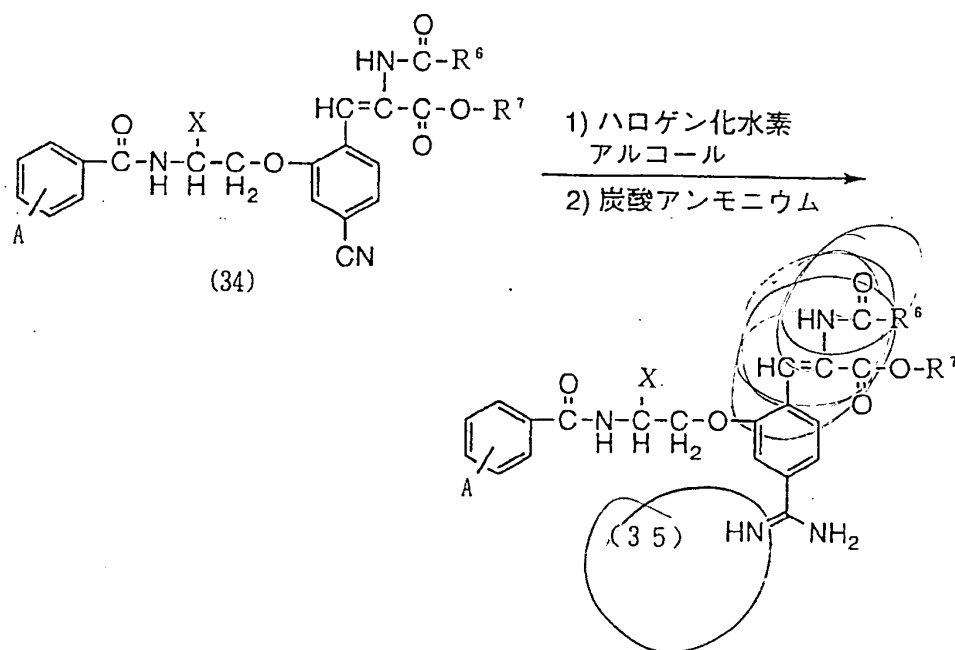


(式中、Aは、置換基を示す。)

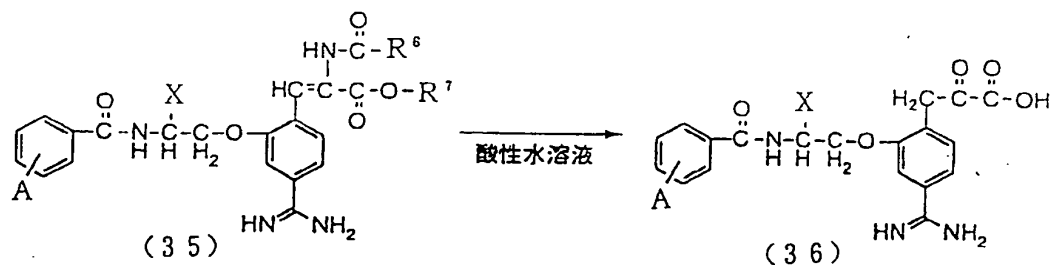
こうして得られた、アミド(33)と、溶媒として例えばアセトニトリル等を用い、例えば2-アセトアミドアクリル酸メチル等アクリル酸誘導体とを例えばヘック反応等の反応によって縮合させることによりアクリル酸誘導体(34)へ導くことができる。



前記のアクリル酸誘導体 (34) に対し、例えば塩化水素等のハロゲン化水素を含有する、例えばエタノール等のアルコールを作用させ、続いて炭酸アンモニウム等のアンモニウム塩を反応させることによりシアノ基をアミノ基へと変換することができる。この様な工程により、一般式 (1) において Z が上記式 (12-3) で表されるベンズアミジン誘導体 (35) を製造することができる。



Zが2-カルボキシ-2-オキソエチル基で表される場合にはベンズアミジン誘導体(35)を、例えば塩化水素等のハロゲン化水素の水溶液中で4位置換基上のエステル部位とエナミノ部位の加水分解を同時に行うことにより一般式(1)においてZが2-カルボキシ-2-オキソエチル基で表される、ベンズアミジン誘導体(36)を製造することができる。



このようにして製造される一般式(1)で表される化合物およびその塩は、公知の分離精製手段、例えば抽出、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶、転溶、各種クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

一般式(1)で示されるベンズアミジン誘導体の塩は医薬的に許容しうるものであれば良く、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、乳酸、サリチル酸、マンデル酸、クエン酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、タンニン酸、リンゴ酸、トシル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

一般式(1)で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散財、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、またはデボー剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造する事ができる。例えば錠剤は、本発明の有効成分であるベンズアミジン誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたは磷酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コ

ーンスターチまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コーンスターチまたは前ゼラチン化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤と混合することによって得られる。

一般式(1)で示されるベンズアミジン誘導体を抗凝固剤として使用する場合の投与経路は、経口、非経口のいずれであってもよく、投与量は患者の年齢、体重、状態、および投与方法によって異なるが、成人への一日当りの投与量としては、通常、経口投与の場合で0.01~1000mg、好ましくは0.1~50mgであり、非経口投与の場合で1 μ g~100mg、好ましくは0.01~10mgである。

以下、実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様であり、本発明がこれら実施例に限定されるものではない。

なお、本実施例における、(1)式においてZが2-カルボキシ-2-オキソエチル基で表せられる化合物の、DMSO-d₆中のNMRスペクトルは、ケト体とエノール体の混合物のものであった。

実施例 1

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4-アミノベンズチオアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

t-ブチル (2-ブロモエチル) カルバマートの合成

2-ブロモエチルアミン 臭化水素酸塩 9.22 g (45 mmol) をジクロロメタン 100 ml に溶解し、ジ-t-ブチルジカルボネート 7.64 g (35 mmol)、トリエチルアミン 10.0 g (99 mmol)、4-(ジメチルアミノ) ピリジン 100 mg (0.82 mmol) を加え一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 5.99 g (26.7 mmol) 収率 76%

H-NMR (CDCl₃) δ 1.45 (1H, s), 3.46 (2H, dt), 3.51 (2H, t), 4.95 (1H, br)

工程 2

3-[2-(t-ブトキシカルボニルアミノ) エトキシ] ベンゾニトリルの合成

t-ブチル (2-ブロモエチル) カルバマート 5.85 g (29 mmol) をジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、3-ヒドロキシベンゾニトリル 2.38 g (26.4 mmol)、炭酸カリウム 3.04 g (53 mmol)、ヨウ化ナトリウム 4.31 g (53 mmol) を加え 50℃ で 6 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 3.33 g (13.3 mmol) 収率 51%

H-NMR (CDCl₃) δ 1.44 (1H, s), 3.55 (2H, dt), 4.05 (2H, t), 4.95 (1H, brs), 7.12 (1H, d), 7.14 (1H, s), 7.26 (1H, d), 7.38 (1H, t)

工程 3

3-(2-アミノエトキシ) ベンゾニトリルの合成

3 - [2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) エトキシ] ベンゾニトリル

1. 41 g を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 20 ml に溶解し室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をジクロロメタンに懸濁し、濾取することにより表題化合物の塩酸塩を得た。

収量 0.89 g (4.48 mmol) 収率 83%

更に、この塩酸塩を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

H-NMR (CDCl₃) δ 3.10 (2H, t), 4.00 (2H, t), 7.15 (1H, d), 7.17 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.37 (1H, t)

工程 4

N - [2 - (3-シアノフェノキシ) エチル] - 4-シアノベンズアミドの合成

4-シアノ安息香酸 1.13 g (7.68 mmol)、N-メチルモルホリン 1.6 ml (14.1 mmol) をジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、氷水冷下クロロギ酸エチル 0.67 ml (7.05 mmol) を加えた。5 分間攪拌した後、3 - (2-アミノエトキシ) ベンゾニトリル 1.27 g (6.41 mmol) を加え、室温で一時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 1.29 g (4.43 mmol) 収率 69%

MS (FAB, m/z) 292 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) δ 3.91 (2H, dt), 4.19 (2H, t), 6.78 (1H, br), 7.14 (1H, d), 7.17 (1H, s), 7.28 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.75 (2H, d), 7.90 (2H, d)

工程 5

N - [2 - (3-シアノフェノキシ) エチル] - 4-シアノベンズチオアミドの合成

N - [2 - (3-シアノフェノキシ) エチル] - 4-シアノベンズアミド

1. 46 g (5.00 mmol) をトルエン 50 ml に溶解し、2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) - 1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド 3.03 g (7.5 mmol) を加え、4 時間加熱環流した。析出物をろ過して除いた後、減圧下溶媒を留去した。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.16 g (3.77 mmol) 収率 75%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.85 (2H, dt), 4.30 (2H, t), 7.15 (1H, d), 7.17 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.65 (2H, d), 7.81 (2H, d), 8.02 (1H, br)

工程 6

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-アミノベンズチオアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-シアノベンズチオアミド 1.16 g (3.77 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 18 ml に溶解したものに塩化水素を 30% 含有する (w/v) エタノール 2 ml を加えた。室温で 96 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して得た残渣をアンモニアを 10% 含有する (w/v) エタノール溶液 20 ml に溶解して室温で 24 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 909 mg (1.59 mmol) 収率 42%

MS (ESI, m/z) 342 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 4.12 (2H, dt), 4.41 (2H, t), 7.35 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.41 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.82 (2H, d), 7.88 (2H, d), 9.20 (2H, br), 9.30 (4H, br), 9.39 (2H, br), 9.47 (1H, t)

実施例 2

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-カルバモイルベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

ベンジル-N-(2-ブロモエチル)カルバマートの合成

2-ブロモエチルアミン 臭化水素酸塩 10 g (49 mmol)、トリエチルアミン 15 ml をジクロロメタンに溶解し、ベンジルククロホルマート 7.8 ml (49 mmol) を氷冷下に加え、室温で攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 10.6 g (41 mmol) 収率 84%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.45 (2H, t), 3.60 (2H, dt), 5.10 (2H, s), 5.20 (1H, brs), 7.30-7.38 (5H, m)

工程 2

3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル臭化水素酸塩の合成

ベンジル-N-(2-ブロモエチル)カルバマート 8 g、3-ヒドロキシベンゾニトリル 3.7 g、炭酸カルシウム 4.3 g、ヨウ化カリウム 5.1 g、ヨウ化テトラブチルアンモニウム 1.1 g をジメチルホルムアミド中 60℃で攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒として常法に従って処理した後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し 3-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エトキシ]ベンゾニトリルを得た。これに 20%臭化水素を含む酢酸を氷冷下に加え室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去し残留物を酢酸エチルで洗浄し表題化合物を得た。

収量 4 g

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.25 (2H, m), 4.25 (2H, t), 7.35 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.50 (1H, s), 7.55 (1H, t), 8.00 (3H, br)

工程 3

4 - [N - [2 - (3 - シアノフェノキシ) エチル] カルバモイル] 安息香酸
メチルエステルの合成

3 - (2 - アミノエトキシ) ベンゾニトリル臭化水素酸塩 1.50 g (6.2 mmol)、トリエチルアミン 3 ml をジメチルホルムアミド 15 ml 中氷冷下攪拌し、そこへテレフタル酸モノメチルエステルクロライド 1.23 g (6.2 mmol) をゆっくりと加え 3 時間攪拌した。室温に戻した後、反応液を 1 規定塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 1.4 g (4.3 mmol) 収率 70%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.90 (2H, dt), 3.93 (3H, s), 4.20 (2H, t), 6.60 (1H, br), 7.16 (1H, d), 7.17 (1H, s), 7.27 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.84 (2H, d), 8.12 (2H, d)

工程 4

N - [2 - (3 - シアノフェノキシ) エチル] - 4 - カルバモイルベンズアミド
の合成

4 - [N - [2 - (3 - シアノフェノキシ) エチル] カルバモイル] 安息香酸
メチルエステル 100 mg (0.31 mmol) を 28% アンモニア水 100 ml 中で一晩攪拌した。反応液を減圧留去し、1 規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 98 mg (0.32 mmol) 収率 100%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.62 (2H, dt), 4.20 (2H, t), 7.32 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.44-7.52 (3H, m), 7.88-7.96 (4H, m), 8.06 (1H, br), 8.80 (1H, t)

工程 5

N - [2 - (3 - アミジノフェノキシ) エチル] - 4 - カルバモイルベンズアミド

ド トリフルオロ酢酸塩の合成

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] -4-カルバモイルベンズアミド 95 mg を用いて実施例 1 工程 6 と同様にして表題化合物を得た。

収量 40.3 mg (0.09 mmol) 収率 30%

MS (ESI, m/z) 327 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.70 (2H, dt), 4.20 (2H, t), 7.32-7.40 (3H, m), 7.48 (1H, br), 7.54 (1H, t), 7.89-7.97 (4H, m), 8.60 (1H, br), 8.84 (1H, brt), 9.06 (2H, brs), 9.28 (2H, brs)

実施例 3

N- [2- (3-アミジノフェノキシ) エチル] -4- (N, N-ジメチルカルバモイル) ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4- [N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] カルバモイル] 安息香酸の合成

4- [N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] カルバモイル] 安息香酸メチルエステル 310 mg (1 mmol) をエタノール 15 ml、THF 15 ml 中攪拌し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 3 ml を加え、一晚室温で攪拌した。反応液を減圧留去後、1 規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 299 mg (0.96 mmol) 収率 96%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.65 (2H, dt), 4.20 (2H, t), 7.32 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.44-7.52 (2H, m), 7.94 (2H, d), 8.02 (2H, d), 8.85 (1H, brt)

工程 2

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] -4- (N, N-ジメチルカルバモイル) ベンズアミドの合成

4- [N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] カルバモイル] 安息香酸
140 mg (0.45 mmol) をジメチルホルムアミド中攪拌し、氷冷下トリ
エチルアミン50 mg (0.5 mmol)、クロロ蟻酸エチル48 mg (0.45
mmol) を加え5分間攪拌し酸無水物とした後、50%ジメチルアミン水溶液
1 ml (過剰量) を加えた。室温に戻して2時間攪拌した後、1規定塩酸で希釈
し、酢酸エチルで抽出、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次
洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 102 mg (0.30 mmol) 収率 67%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.90 (3H, br), 3.10 (3H, br), 3.90 (2H, dt), 4.20 (2H, t), 6.80
(1H, br), 7.16 (1H, d), 7.17 (1H, s), 7.26 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.45 (2H, d), 7.80
(2H, d)

工程3

N- [2- (3-アミジノフェノキシ) エチル] -4- (N, N-ジメチルカル
バモイル) ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] -4- (N, N-ジメチルカル
バモイル) ベンズアミド100 mg (0.32 mmol) を4規定塩化水素を含
むジオキサン5 ml 中で攪拌し、エタノール0.5 ml を加えて室温で2日間攪
拌後溶媒を減圧留去した。得た残渣をエタノール10 ml 中攪拌し、アンモニウ
ムカルボナート80 mg を加え5日間室温で攪拌し、溶媒を留去して得られた残
留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロ
マトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する (v/v)、水と
アセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥すること
により、表題化合物を得た。

収量 95 mg (0.2 mmol) 収率 63%

MS (ESI, m/z) 355 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.85 (3H, br), 3.00 (3H, br), 3.65 (2H, dt), 4.22 (2H, t), 7.31–7.41 (3H, m), 7.48 (2H, d), 7.54 (1H, t), 7.91 (2H, d), 8.80 (1H, t), 9.05 (2H, br), 9.30 (2H, br)

実施例 4

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(N-メチル-N-エチルカルバモイル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-(N-メチル-N-エチルカルバモイル)ベンズアミドの合成

4-[N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]カルバモイル]安息香酸 258 mg (0.83 mmol)、N-エチル-N-メチルアミン 53 mg (0.9 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(含水、87%) 129 mg (0.83 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 159 mg (0.83 mmol)をジクロロメタン 10 ml 中室温で一晩攪拌した。1規定塩酸で希釈しジクロロメタンで抽出、有機層を1規定水酸化ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 288 mg (0.82 mmol) 収率 99%

H-NMR (CDCl₃) δ 1.00–1.30 (3H, m), 2.82–3.62 (5H, m), 3.83 (2H, dt), 4.20 (2H, t), 7.12–7.41 (7H, m), 7.78 (2H, d)

工程 2

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(N-メチル-N-エチルカルバモイル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-(N-メチル-N-エチルカルバモイル)ベンズアミド 280 mg (0.8 mmol)を用いて実施例 3

工程 3 と同様にして表題化合物を得た。

収量 242 mg (0.5 mmol) 収率 63%

MS (ESI, m/z) 369 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.00–1.20 (3H, brm), 2.80–3.00 (3H, br), 3.10–3.50 (2H, m), 3.70 (2H, dt), 4.20 (2H, t), 7.34 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.43–7.50 (2H, br), 7.54 (1H, t), 7.91 (2H, d), 8.80 (1H, br), 9.10 (2H, br), 9.30 (2H, br)

実施例 5

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(2-イミダゾリン-2-イル)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4-エトキシカルボンイミドイル安息香酸 エチルエステル 塩酸塩の合成

4-シアノ安息香酸 エチルエステル 5.16 g (29 mmol) を 4 規定塩化水素を含むジオキサン 50 ml 中で攪拌しそこへエタノール 5 ml を加え室温で 4 日間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルで洗浄、乾燥し表題化合物を得た。

収量 3.24 g (12.6 mmol) 収率 43%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.35 (3H, t), 1.50 (3H, t), 4.40 (2H, q), 4.65 (2H, q), 8.18 (2H, d), 8.25 (2H, d)

工程 2

4-(2-イミダゾリン-2-イル)安息香酸 エチルエステルの合成

4-エトキシカルボンイミドイル安息香酸 エチルエステル 塩酸塩 2.96 g (11.5 mmol)、エチレンジアミン 690 mg (11.5 mmol) をエタノール 100 ml 中 60℃で 4 時間攪拌した。溶媒を留去し、1 規定水酸化ナトリウム水を加えてジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸

マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 2.15 g (9.85 mmol) 収率 86%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.40 (3H, t), 3.80 (4H, br), 4.40 (2H, q), 7.80 (2H, d), 8.02 (2H, d)

工程 3

4-(2-イミダゾリン-2-イル)安息香酸 塩酸塩の合成

4-(2-イミダゾリン-2-イル)安息香酸 エチルエステル 1 g (4.58 mmol) を塩酸 4 ml、酢酸 8 ml 中、加熱環流し、溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 1.04 g (4.59 mmol) 収率 100%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 4.00 (4H, s), 8.20 (4H, s), 11.00 (2H, br)

工程 4

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(2-イミダゾリン-2-イル)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4-(2-イミダゾリン-2-イル)安息香酸 塩酸塩 400 mg (1.76 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル臭化水素酸塩 428 mg (1.76 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (含水、87%) 301 mg (1.94 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 372 mg (1.94 mmol)、トリエチルアミン 200 mg (2.00 mmol) をジメチルホルムアミド中室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、オクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相中圧液体クロマトグラフィーに付し、メタノールと水の混合溶媒で溶出した。目的物のフラクションを溶媒留去し、残留物を酢酸エチルで洗浄することにより、400 mg の縮合体を得た。このうち 100 mg を実施例 3 工程 3 と同様にして表題化合物を得た。

収量 117 mg (0.2 mmol)

MS (ESI, m/z) 352 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.70 (2H, dt), 4.00 (4H, s), 4.22 (2H, t), 7.30–7.42 (3H, m), 7.55 (1H, t), 8.02 (2H, d), 8.10 (2H, d), 9.05 (1H, t), 9.20–9.35 (4H, br), 10.7 (2H, s)

実施例 6

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(1-ピペリジンカルボニル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4-(1-ピペリジンカルボニル)安息香酸の合成

ピペリジン 6 ml をジクロロメタン中、0℃で攪拌し、テレフタル酸モノメチルエステルクロライド 3 g (15 mmol) をジクロロメタンに溶かして加えた。室温にもどし 2 時間攪拌した後、1 規定塩酸で希釈しジクロロメタンで抽出、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残留物をエタノール中攪拌し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 30 ml を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して反応液を濃縮し、1 規定塩酸で希釈し酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 2.81 g (12 mmol) 収率 80%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.45–1.75 (6H, br), 3.33 (2H, br), 3.75 (2H, br), 7.50 (2H, d), 8.15 (2H, d)

工程 2

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(1-ピペリジンカルボニル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

4-(1-ピペリジンカルボニル)安息香酸 300 mg (1.29 mmol)、

3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル塩酸塩 255 mg (1.29 mmol)、
1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (含水、87%) 200 mg (1.29
mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド
塩酸塩 247 mg (1.29 mmol)、トリエチルアミン 130.5 mg
(1.29 mmol) を用いて実施例 4 工程 1 と同様にして得た N-[2-(3-
シアノフェノキシ)エチル]-4-(1-ピペリジンカルボニル)ベンズアミ
ド全量を実施例 3 工程 3 と同様にして表題化合物を得た。

収量 370 mg (0.73 mmol) 収率 56%

MS (ESI, m/z) 395 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.40-1.65 (6H, br), 3.25 (2H, br), 3.60 (2H, br), 3.65
(2H, dt), 4.25 (2H, t), 7.34 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.45
(2H, d), 7.54 (1H, t), 7.91 (2H, d)

実施例 7

N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-4-(N,N-ジメチルアミ
ジノ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4-(N,N-ジメチルアミジノ)安息香酸 エチルエステルの合成

4-エトキシカルボンイミドイル安息香酸 エチルエステル 塩酸塩 1 g
(3.9 mmol) をエタノール 3 ml、50%ジメチルアミン水溶液 10 ml
中で一晩攪拌した後溶媒を留去し、4 規定塩化水素を含むジオキサン 10 ml、
エタノール 1 ml を加え室温で 5 日間攪拌した後溶媒を留去、1 規定水酸化ナト
リウムを加えジクロロメタンで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マ
グネシウムで乾燥し、溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 671 mg (3.05 mmol) 収率 78%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.40 (3H, t), 2.95 (6H, s), 4.30 (1H, br), 4.40 (2H,

q), 7.40 (2H, d), 8.10 (2H, d)

工程 2

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-(N,N-ジメチルアミジノ)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

4-(N,N-ジメチルアミジノ)安息香酸 エチルエステル 670 mg (3.0 mmol) を 6 規定塩酸 20 ml 中加熱環流した。溶媒を留去し得た残留物にジクロロメタン 10 ml、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル塩酸塩 600 mg (3.0 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 575 mg (3.0 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 405 mg (3.0 mmol)、トリエチルアミン 303 mg (3.0 mmol) を加え室温で 5 日間攪拌した。1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得た残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v)、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 716 mg (1.59 mmol) 収率 53%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.98 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.65 (2H, dt), 4.22 (2H, t), 7.30-7.53 (4H, m), 7.70 (2H, d), 8.05 (2H, d), 8.92 (1H, br), 9.00 (1H, s), 9.40 (1H, s)

工程 3

N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-4-(N,N-ジメチルアミジノ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-(N,N-ジメチルアミジノ)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩 506 mg (1.1 mmol) を用い

て実施例 3 工程 3 と同様にして表題化合物を得た。

収量 389 mg (0.67 mmol) 収率 61%

MS (ESI, m/z) 354 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.95 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.70 (2H, dt), 4.22 (2H, t), 7.34 (1H, d), 7.38–7.44 (2H, m), 7.54 (1H, t), 7.70 (2H, d), 8.07 (2H, d), 9.00–9.42 (7H, m)

実施例 8

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成
工程 1

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

4-シアノ安息香酸 10 g (68 mmol) を 4 規定塩化水素を含むジオキサン 100 ml、エタノール 10 ml 中で 2 日間攪拌し、溶媒を留去して得た残留物を酢酸エチルで洗浄して得た 4-エトキシカルボンイミドイル安息香酸およびそのエステルの混合物 10.9 g のうち 500 mg、およびプロピレンジアミン 162 mg (2.18 mmol) をエタノール 15 ml 中 60℃ で 2 時間攪拌した。溶媒を留去し、濃塩酸を加えて 60℃ で 5 時間攪拌後、溶媒を留去して得た残留物を酢酸エチルで洗浄して、4-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)安息香酸粗製物 290 mg (1.2 mmol) を得た。そこへ 3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル塩酸塩 238 mg (1.2 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 230 mg (1.2 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (含水、87%) 186 mg (1.2 mmol)、トリエチルアミン 122 mg (1.2 mmol)、ジメチルホルムアミド 10 ml を加え、室温で 4 日間攪拌した。溶媒を減圧留去

して、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 125 mg

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.00 (2H, m), 3.50 (4H, br), 3.65 (2H, dt), 4.20 (2H, t), 7.32 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.44–7.52 (2H, m), 7.81 (2H, d), 8.04 (2H, d), 8.94 (1H, t), 10.00 (2H, s)

工程 2

N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-4-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)ベンズアミド 117 mg (0.25 mmol) を用いて実施例 3 工程 3 と同様にして表題化合物を得た。

収量 37 mg (0.06 mmol) 収率 24%

MS (ESI, m/z) 366 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.00 (2H, br), 3.50 (4H, br), 3.70 (2H, dt), 4.25 (2H, t), 7.30–7.45 (3H, m), 7.55 (1H, t), 7.82 (2H, d), 8.06 (2H, d), 9.03 (1H, br), 9.30 (2H, br), 9.40 (2H, br), 10.1 (2H, br)

実施例 9

N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] -4- (1-ピロリジンカルボニル) ベンズアミドの合成

4- [N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] カルバモイル] 安息香酸 245 mg (0.79 mmol)、ピロリジン 62 mg (0.87 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (含水、87%) 123 mg (0.79 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 151 mg (0.79 mmol) を用いて実施例 4 工程 1 と同様にして表題化合物を得た。

収量 277 mg (0.76 mmol) 収率 96%

H-NMR (CDCl₃) δ 1.80-2.00 (4H, m), 3.30-3.70 (4H, m), 3.85 (2H, dt), 4.20 (2H, t), 7.14-7.28 (4H, m), 7.38 (1H, t), 7.48 (2H, d), 7.79 (2H, d)

工程 2

N- [2- (3-アミジノフェノキシ) エチル] -4- (1-ピロリジンカルボニル) ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] -4- (1-ピロリジンカルボニル) ベンズアミド 270 mg (0.74 mmol) を用いて実施例 3 工程 3 と同様にして表題化合物を得た。

収量 238 mg (0.48 mmol) 収率 65%

MS (ESI, m/z) 381 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.75-1.90 (4H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.70 (2H, dt), 4.20 (2H, t), 7.34 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.54 (1H, t), 7.59 (2H, d), 7.91 (2H, d), 8.80 (1H, t), 9.10 (2H, br), 9.30 (2H, br)

実施例 10

N- [2- (3-アミジノフェノキシ) エチル] -4- [(E) -2- (ピリジ

ン-4-イル) ビニル] ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4-(ジエトキシホスホリルメチル)安息香酸メチル 412 mg (1.44 mmol) をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解させ、氷冷下、水素化ナトリウム 63 mg (1.44 mmol) を加え、30分攪拌後室温に戻して30分攪拌した。ピリジン-4-アルデヒド 154 mg (1.44 mmol) を加え20時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物に濃塩酸 5 ml を加え、60°Cで22時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をジクロロメタン 10 ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.58 ml (4.17 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 176 mg (0.92 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 124 mg (0.92 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル塩酸塩 182 mg (0.83 mmol) を加え、18時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を実施例1工程6と同様にして表題化合物を得た。

収量 150 mg (0.24 mmol) 収率 47%

MS (ESI, m/z) 387 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.70 (2H, dt), 4.26 (2H, t), 7.32-7.50 (3H, m), 7.54 (1H, dd), 7.66-7.84 (5H, m), 7.95 (2H, d), 8.64 (2H, d), 8.82-8.90 (1H, m), 9.18 (2H, br), 9.39 (2H, br)

実施例 11

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(1H-ピロール-1-イル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

4-(1H-ピロール-1-イル)安息香酸 210 mg (1.12 mmol)

をジクロロメタン 10 ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.47 ml (3.36 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 236 mg (1.24 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 167 mg (1.24 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル塩酸塩 222 mg (1.12 mmol) を加え、18 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を実施例 1 工程 6 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 243 mg (0.53 mmol) 収率 47%

MS (ESI, m/z) 349 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.69 (4H, q), 3.63 (2H, dt), 4.24 (2H, t), 6.31 (2H, dd), 7.30-7.44 (3H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 7.69 (2H, d), 7.95 (2H, d), 8.77 (1H, br), 9.12 (2H, br), 9.28 (2H, br)

実施例 12

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-シクロヘキシルオキシベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4-シクロヘキシルオキシ安息香酸エチルの合成

4-ヒドロキシ安息香酸エチル 822 mg (4.95 mmol) をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解させ、シクロヘキサノール 545 mg (5.45 mmol)、トリフェニルホスフィン 1.56 g (5.94 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート 202 mg (1.50 mmol) を加え、22 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 640 mg (2.58 mmol) 収率 52%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.32–1.44 (3H, m), 1.37 (3H, t), 1.48–1.63 (3H, m), 1.74–1.87 (2H, m), 1.93–2.20 (2H, m), 4.28–4.40 (1H, m), 4.34 (2H, q), 6.90 (2H, d), 7.97 (2H, d)

工程 2

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-シクロヘキシルオキシベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

4-シクロヘキシルオキシ安息香酸エチル 237 mg (0.95 mmol) に 1 規定水酸化ナトリウム 3 ml、エタノール 10 ml を加え 20 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をジクロロメタン 10 ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.73 ml (5.25 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 200 mg (1.05 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 141 mg (1.05 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル塩酸塩 188 mg (0.95 mmol) を加え、16 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を実施例 1 工程 6 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 162 mg (0.77 mmol) 収率 34%

MS (ESI, m/z) 382 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.30–1.58 (6H, m), 1.64–1.75 (2H, m), 1.88–1.98 (2H, m), 3.67 (2H, dt), 4.20 (2H, t), 4.37–4.48 (2H, m), 6.98 (2H, d), 7.33 (1H, d), 7.39 (2H, br), 7.53 (1H, dd), 7.81 (2H, d), 8.56 (1H, br), 9.08 (2H, br), 9.26 (2H, br)

実施例 13

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4-ジエチルアミノベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

4-ジエチルアミノ安息香酸 210 mg (1.09 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.76 ml (5.45 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 229 mg (1.20 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 162 mg (1.20 mmol)、3- (2-アミノエトキシ) ベンゾニトリル塩酸塩 215 mg (1.09 mmol) を加え、16 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を実施例 1 工程 6 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 410 mg (0.88 mmol) 収率 80%

MS (ESI, m/z) 355 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.10 (6H, t), 3.38 (4H, q), 3.63 (2H, dt), 4.18 (2H, t), 6.66 (2H, d), 7.32-7.40 (3H, m), 7.53 (1H, dd), 7.71 (2H, d), 8.31 (1H, br), 9.04 (2H, br), 9.28 (2H, br)

実施例 14

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4- [2- (ピリジン-4-イル) エチル] ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4- [(E)-2- (ピリジン-4-イル) ビニル] ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩 50 mg (0.08 mmol) をメタノール 5 ml に溶解させ、パラジウム-炭素 50 mg を加え、水素存在下 20 時間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合物型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液

体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 7 mg (0.01 mmol) 収率 14%

MS (ESI, m/z) 389 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.06 (2H, dt), 3.18 (2H, dt), 3.66 (2H, dt), 4.22 (2H, t), 7.29–7.45 (5H, m), 7.54 (1H, dd), 7.80 (4H, dd), 8.66–8.80 (3H, m), 9.30 (2H, br)

実施例 15

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-ニトロベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

4-ニトロ安息香酸190 mg (1.14 mmol)をジクロロメタン10 mlに溶解させ、トリエチルアミン0.47 ml (3.42 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩239 mg (1.25 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール169 mg (1.25 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル塩酸塩225 mg (1.14 mmol)を加え、20時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を実施例1工程6と同様の操作に従って表題化合物を得た。収量 290 mg (0.66 mmol) 収率 58%

MS (ESI, m/z) 329 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.71 (2H, dt), 4.25 (2H, t), 7.34 (1H, dd), 7.40 (2H, br), 7.54 (1H, t), 8.09 (2H, d), 8.33 (2H, d), 9.10 (1H, br), 9.14 (2H, br), 9.28 (2H, br)

実施例 16

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4-トリフルオロメチルベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

4-トリフルオロメチル安息香酸 194 mg (1.02 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.43 ml (3.06 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 215 mg (1.12 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 152 mg (1.12 mmol)、3- (2-アミノエトキシ) ベンズニトリル塩酸塩 202 mg (1.02 mmol) を加え、20 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を実施例 1 工程 6 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 240 mg (0.56 mmol) 収率 51%

MS (ESI, m/z) 352 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.69 (2H, dt), 4.24 (2H, t), 7.34 (1H, dd), 7.40 (2H, br), 7.54 (1H, dd), 7.86 (2H, d), 8.06 (2H, d), 8.99 (1H, br), 9.12 (2H, br), 9.28 (2H, br)

実施例 17

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4-イソプロピルベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] -4-イソプロピルベンズアミドの合成

4-イソプロピル安息香酸 283 mg (1.73 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解させ、トリエチルアミン 1.2 ml (8.65 mmol)、1-

(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 363 mg (1.90 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 256 mg (1.90 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル塩酸塩 342 mg (1.24 mmol)を加え、18時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 440 mg (1.43 mmol) 収率 83%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.96 (6H, s), 3.62 (2H, dt), 4.17 (2H, t), 6.70 (2H, d), 7.32-7.43 (3H, m), 7.54 (1H, t), 7.74 (2H, d), 8.36 (1H, t), 9.05 (2H, br), 9.28 (2H, br)

工程2

N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-4-イソプロピルベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-イソプロピルベンズアミド 440 mg (1.43 mmol)を出発原料として、実施例1工程6と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 170 mg (0.39 mmol) 収率 27%

MS (ESI, m/z) 326 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.20 (3H, s), 1.22 (3H, s), 2.83+3.03 (1H, m), 3.66 (2H, dt), 4.21 (2H, t), 7.33 (2H, d), 7.36-7.42 (2H, m), 7.53 (1H, dd), 7.79 (2H, d), 8.65 (1H, br), 9.16 (2H, br), 9.28 (2H, br)

実施例18

N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-4-(ピロリジン-1-イル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4-(ピロリジン-1-イル)安息香酸エチルの合成

4-アミノ安息香酸エチル 1.69 g (10.2 mmol) をベンゼン 10 ml に溶解させ、1,4-ジブロモブタン 2.18 g (10.1 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン 3.53 ml (20.2 mmol) を加え、48 時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して表題化合物粗製物を得た。

収量 1.0 g (4.56 mmol) 収率 46%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 1.37 (3H, t), 1.92–2.18 (4H, m), 3.21–3.47 (3H, m), 4.31 (2H, q), 6.50 (2H, d), 7.91 (2H, d)

工程 2

N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-4-(ピロリジン-1-イル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

4-(ピロリジン-1-イル)安息香酸エチル 343 mg (1.56 mmol) に濃塩酸 5 ml を加え 60 °C で 20 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をジクロロメタン 10 ml に溶解させ、トリエチルアミン 1.09 ml (7.80 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 329 mg (1.72 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 233 mg (1.72 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル塩酸塩 308 mg (1.56 mmol) を加え 16 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を実施例 1 工程 6 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 220 mg (0.43 mmol) 収率 30%

MS (ESI, m/z) 352 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.96 (4H, t), 3.27 (4H, t), 3.62 (2H, dt), 4.20 (2H, t), 6.52 (2H, d), 7.38–7.39 (3H, m), 7.53 (1H, dd), 7.74 (2H, d), 8.38 (1H, br), 9.29 (2H, br), 9.37 (2H, br)

実施例 19

1-ベンゾイル-N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-カルボキシアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-カルボキシアミドの合成 (t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 2.54 g (11.1 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル 2.00 g (10.1 mmol)、トリエチルアミン 1.4 ml (10.1 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.50 g (11.1 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 2.13 g (11.1 mmol) をジメチルホルムアミド 15 ml 中、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し 1-(t-ブトキシカルボニル)-N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-カルボキシアミド粗製物を得た。この粗製物を 4 規定塩化水素を含むジオキサン 5 ml (20.1 mmol) とジオキサン 10 ml の混合液中、室温で 4 時間攪拌した。溶媒を留去し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 1.73 g (6.34 mmol) 収率 63%

MS (ESI, m/z) 274 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.64 (2H, ddd), 1.84 (2H, d), 2.14 (2H, s), 2.28 (1H, tt), 2.64 (2H, ddd), 3.16 (2H, dt), 3.70 (2H, t), 4.06 (2H, t), 6.00

(1H, brs), 7.14 (1H, d), 7.15 (1H, s), 7.26 (1H, d), 7.38 (1H, t)

工程 2

1-ベンゾイル-N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-カルボキシアミドの合成

安息香酸 175 mg (1.43 mmol)、N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-カルボキシアミド 430 mg (1.58 mmol)、トリエチルアミン 0.22 ml (1.58 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 213 mg (1.58 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 303 mg (1.58 mmol) をジメチルホルムアミド 10 ml 中、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 458 mg (1.21 mmol) 収率 85%

MS (ESI, m/z) 378 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.60–2.00 (5H, m), 2.38–2.40 (2H, m), 2.80–3.01 (2H, m), 3.62 (2H, t), 4.02 (2H, t), 6.40 (1H, brs), 7.15 (2H, brs), 7.25 (1H, d), 7.32–7.40 (6H, m)

工程 3

1-ベンゾイル-N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-カルボキシアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

1-ベンゾイル-N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-カルボキシアミド 458 mg (1.21 mmol) を 4 規定塩化水素を含むジオキサン 10 ml 中攪拌し、そこへ塩化水素を 30% 含む (w/v) エタノール 3.5 ml を加えて室温で 3 日間攪拌後、溶媒を減圧留去した。得た残渣をアンモニアを 10% 含有する (w/v) エタノール溶液 15 ml に溶解して室温で 2 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型

シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 514 mg (1.01 mmol) 収率 84%

MS (ESI, m/z) 395 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.52 (2H, t), 1.60–1.80 (2H, m), 2.38–2.42 (1H, m), 2.80–3.10 (2H, m), 3.45 (2H, t), 3.50–3.64 (1H, m), 4.08 (2H, t), 4.20–4.50 (1H, m), 7.28 (1H, d), 7.30–7.48 (5H, m), 7.30–7.48 (5H, m), 7.51 (1H, t), 8.12 (1H, t), 9.22 (4H, d)

実施例 20

1-ベンゼンスルホニル-N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-カルボキシアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

1-ベンゼンスルホニル-N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-カルボキシアミドの合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-カルボキシアミド 430 mg (1.58 mmol) をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.2 ml (1.43 mmol)、ベンゼンスルホニルクロリド 253 mg (1.43 mmol) を 0℃ で加え、13 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、表題化合物を得た。収量 568 mg (1.37 mmol) 収率 96%

MS (ESI, m/z) 414 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.80 (2H, dd), 1.90 (2H, td), 2.05 (1H, d), 2.40 (2H, td), 3.62 (2H, t), 3.76 (2H, dt), 4.05 (2H, t), 6.00 (1H, brs), 7.10 (2H, t), 7.23 (2H, d), 7.40 (2H, t), 7.58 (3H, td), 7.78 (2H, d)

工程 2

1-ベンゼンスルホニル-N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-カルボキシアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

1-ベンゼンスルホニル-N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-カルボキシアミド 568 mg (1.37 mmol) を 4 規定塩化水素を含むジオキサン 10 ml 中攪拌し、そこへ塩化水素を 30% 含む (w/v) エタノール 3.5 ml を加えて室温で 3 日間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣をアンモニアを 10% 含有する (w/v) エタノール溶液 15 ml に溶解して室温で 2 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v)、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 533 mg (0.98 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 430 (M⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.52 (2H, t), 1.72 (2H, d), 2.05-2.18 (1H, m), 2.30 (2H, t), 3.42 (2H, t), 3.60 (2H, d), 4.05 (2H, t), 7.26 (1H, d), 7.34 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.63-7.77 (5H, m), 8.00 (1H, t), 9.22 (4H, d)

実施例 21

1-ベンジル-N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-ピペリジン-4-カルボキシアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-ピペリジン-4-カルボキシアミド 430 mg (1.58 mmol) をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、炭酸カリウム 540 mg (3.93 mmol)、ベンジルブロマイド 0.16 ml (1.31 mmol) を加え、50℃で 13 時間攪拌した。酢酸エチルを抽

出溶媒とし常法に従って処理し、1-ベンジル-N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-カルボキシアミド粗製物を得た。この粗製物を4規定塩化水素を含むジオキサン10ml中攪拌し、そこへ塩化水素を30%含む(w/v)エタノール3.5mlを加えて室温で3日間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣をアンモニアを10%含有する(w/v)エタノール溶液20mlに溶解して室温で2日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 532 mg (0.875 mmol) 収率 67%

MS (ESI, m/z) 381 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.70 (2H, t), 1.90 (2H, t), 2.40 (1H, t), 2.90 (2H, t), 3.20-3.40 (2H, m), 3.42 (2H, t), 4.08 (2H, t), 4.15 (2H, brs), 7.28 (1H, d), 7.33 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.40-7.60 (5H, m), 8.26 (1H, brs), 9.30 (4H, d), 9.63-9.80 (1H, m)

実施例 2

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(ピペリジン-1-イル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4-(ピペリジン-1-イル)安息香酸エチルの合成

4-アミノ安息香酸エチル 2.16 g (13.1 mmol) をベンゼン 20 ml に溶解させ、1,5-ジブロモペンタン 2.97 g (13.0 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン 4.53 ml (26.0 mmol) を加え、48 時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食

塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して表題化合物の粗生物を得た。

収量 1.5 g (6.44 mmol) 収率 49%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.37 (3H, t), 1.52–1.77 (6H, m), 3.26–3.37 (4H, m), 4.32 (2H, q), 6.85 (2H, d), 7.91 (2H, d)

工程 2

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(ピペリジン-1-イル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

4-(ピペリジン-1-イル)安息香酸エチル 311 mg (1.33 mmol) に濃塩酸 5 ml を加え 60℃ で 20 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をジクロロメタン 10 ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.93 ml (6.65 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 279 mg (1.46 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 199 mg (1.46 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル塩酸塩 264 mg (1.33 mmol) を加え、16 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を実施例 1 工程 6 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 310 mg (0.65 mmol) 収率 48%

MS (ESI, m/z) 367 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.58 (6H, br), 3.28 (4H, br), 3.62 (2H, dt), 4.18 (2H, t), 6.94 (2H, d), 7.30–7.41 (3H, m), 7.53 (1H, dd), 7.73 (2H, d), 8.42 (1H, br), 9.03 (2H, br), 9.28 (2H, br)

実施例 23

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-1H-インドール-5-カル

ボキシアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

1H-インドール-5-カルボキシリックアシッド 237 mg (1.47 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解させ、トリエチルアミン 1.02 ml (7.35 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 309 mg (1.62 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 219 mg (1.62 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル塩酸塩 291 mg (1.47 mmol) を加え、16 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を実施例 1 工程 6 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 160 mg (0.29 mmol) 収率 20%

MS (ESI, m/z) 323 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.68 (2H, dt), 4.23 (2H, t), 6.52 (1H, br), 7.26-7.63 (8H, m), 8.14 (1H, br), 8.50-8.59 (1H, m), 9.12 (1H, br), 9.20 (1H, br), 9.20 (2H, br)

実施例 2 4

N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-カルボキシアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルの合成

4-クロロピリジン塩酸塩 4.0 g (26.6 mmol)、ピペリジン-4-カルボン酸エチル 4.2 g (26.6 mmol)、トリエチルアミン 7.4 ml (53.2 mmol) をキシレン 100 ml 中 130 °C で 24 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 2.95 g (12.6 mmol) 収率 47%

MS (ESI, m/z) 235 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.25 (3H, t), 1.71–1.85 (2H, m), 2.00 (2H, d), 2.50–2.60 (1H, m), 2.90 (2H, t), 3.81 (2H, d), 4.20 (2H, q), 6.66 (2H, d), 8.26 (2H, d)

工程 2

1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩の合成

1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチル 2.95 g (12.6 mmol) をジオキサン 100 ml 中攪拌し、1規定塩酸 50 ml を加え、95℃で20時間攪拌後、溶媒を減圧留去して表題化合物を得た。

収量 3.21 g (11.5 mmol) 収率 91%

MS (ESI, m/z) 207 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.54 (2H, t), 1.90 (2H, d), 2.60–2.70 (1H, m), 3.30 (2H, t), 4.10 (2H, d), 7.19 (2H, d), 8.20 (2H, d)

工程 3

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボキシアミドの合成

1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩 412 mg (1.48 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル 350 mg (1.77 mmol)、トリエチルアミン 0.25 ml (1.77 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 240 mg (1.77 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 340 mg (1.77 mmol) をジメチルホルムアミド 3 ml 中、室温下一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 470 mg (1.34 mmol) 収率 91%

MS (ESI, m/z) 351 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.52 (2H, dd), 1.68 (2H, d), 2.38-2.45 (1H, m), 2.80 (2H, t), 3.40 (2H, dd), 3.90 (2H, d), 4.08 (2H, t), 6.80 (2H, d), 7.31 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.51 (1H, t), 8.09 (1H, t), 8.13 (2H, d)

工程 4

N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-カルボキシアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボキシアミド 460 mg (1.31 mmol) に塩化水素を 30% 含む (w/v) エタノール 10 ml を加えて室温で 7 日間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣をアンモニアを 10% 含有する (w/v) エタノール溶液 10 ml に溶解して室温で 31 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v)、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 402 mg (0.675 mmol) 収率 52%

MS (ESI, m/z) 368 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.57 (2H, dd), 1.82 (2H, dd), 2.51-2.60 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.40 (2H, t), 4.09 (2H, t), 4.23 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.25 (1H, d), 7.20 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.57 (1H, t), 8.02 (2H, t), 9.17 (4H, t)

実施例 25

4-ベンゾイル-N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]ベンズアミド

トリフルオロ酢酸塩の合成

4-ベンゾイル安息香酸 257 mg (1.14 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.48 ml (3.42 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 240 mg (1.25 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 169 mg (1.25 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル塩酸塩 226 mg (1.14 mmol) を加え、16 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を実施例 1 工程 6 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 20 mg (0.04 mmol) 収率 4%

MS (ESI, m/z) 388 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.68 (2H, dt), 4.13 (2H, t), 7.27-7.44 (4H, m), 7.54 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.75 (2H, d), 7.81 (2H, d), 8.01 (1H, d), 8.91 (1H, t), 9.10 (2H, br), 9.29 (2H, br)

実施例 26

N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-4-ジメチルアミノベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

4-ジメチルアミノ安息香酸 204 mg (1.24 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.52 ml (3.72 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 260 mg (1.36 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 184 mg (1.36 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル塩酸塩 246 mg (1.24 mmol) を加え、18 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸

エチルで抽出した。有機層を水、1規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を実施例1工程6と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 300 mg (0.68 mmol) 収率 55%

MS (ESI, m/z) 327 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.96 (6H, s), 3.62 (2H, dt), 4.17 (2H, t), 6.70 (2H, d), 7.32-7.43 (3H, m), 7.54 (1H, dd), 7.74 (2H, d), 8.36 (1H, t), 9.05 (2H, br), 9.28 (2H, br)

実施例27

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-3-(2-アミノエトキシ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩の合成

3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル1.75 g (8.84 mmol)に塩化水素を30%含む(w/v)エタノール10 mlを加えて室温で22時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣をアンモニアを10%含有する(w/v)エタノール溶液10 mlに溶解して室温で31時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 134 mg (0.195 mmol) 収率 2.2%

MS (ESI, m/z) 342 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.20-3.23 (2H, m), 3.81-3.85 (2H, t), 4.24 (2H, dd), 4.38 (2H, dd), 7.25-7.40 (4H, m), 7.50-7.60 (4H, m), 8.18 (2H, brs), 9.60 (4H, t)

実施例28

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4-ベンジルベンズアミド
トリフルオロ酢酸塩の合成

4-ベンゾイル安息香酸 780 mg (3.45 mmol) を酢酸 10 ml に溶解させ、パラジウム-炭素 100 mg、濃硫酸 0.1 ml を加え、中圧水素存在下で 18 時間撹拌した。溶媒留去後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をジクロロメタン 10 ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.73 ml (5.2 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 220 mg (1.15 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 155 mg (1.15 mmol)、3- (2-アミノエトキシ) ベンゾニトリル塩酸塩 206 mg (1.04 mmol) を加え、18 時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を実施例 1 工程 6 と同様にして表題化合物を得た。

収量 150 mg (0.31 mmol) 収率 9%

MS (ESI, m/z) 374 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.65 (2H, dt), 3.99 (2H, s), 4.20 (2H, t), 7.15-7.41 (10H, m), 7.53 (1H, dd), 7.78 (2H, d), 8.66 (1H, t), 9.14 (2H, br), 9.27 (2H, br)

実施例 29

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4- (ピペラジン-1-カルボニル) ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩および
4- [N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] カルバモイル] 安息香酸
エチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4-(4-メトキシカルボニルベンゾイル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルの合成 ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル 4.93 g (26.5 mmol)、トリエチルアミン 4.8 ml (34.5 mmol) をジメチルホルムアミド 50 ml 中氷冷下攪拌し、そこへテレフタル酸モノメチルエステルクロライド 5.25 g (26.5 mmol) をゆっくりと加え 16 時間攪拌した。室温に戻した後、反応液を 1 規定塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出し常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 7.08 g (20.3 mmol) 収率 77%

MS (ESI, m/z) 349 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.47 (9H, s), 3.25–3.60 (6H, m), 3.60–3.

80 (2H, m), 3.94 (3H, s), 7.46 (2H, d), 8.09 (2H, d)

工程 2

4-(4-カルボキシベンゾイル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルの合成

4-(4-メトキシカルボニルベンゾイル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル 7.08 g (20.3 mmol) をメタノール 40 ml、THF 40 ml 中攪拌し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 51 ml (51 mmol) を加え、80 °C で 20 分攪拌した。反応液を減圧留去後、1 規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出し常法に従い表題化合物を得た。

収量 6.78 g (20.3 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 335 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.41 (9H, s), 3.20–3.50 (6H, m), 3.52–3.

70 (2H, m), 7.49 (2H, d), 8.01 (2H, d)

工程 3

4-[4-[N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]カルバモイル]ベン

ゾイル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルの合成

4-(4-カルボキシベンゾイル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル
 1. 60 g (4.8 mmol)、3-(2-アミノエトキシ) ベンゾニトリル
 1. 58 g (8.0 mmol)、トリエチルアミン 1.67 ml (12 mmol)、
 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 650 mg (4.8 mmol)、1-(3-
 ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 920 mg (4.
 8 mmol) をジメチルホルムアミド 20 ml 中、室温で一晩攪拌した。酢酸
 エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 1.44 g (3.02 mmol) 収率 63%

MS (ESI, m/z) 479 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.47 (9H, s), 3.20-3.60 (6H, m), 3.62-3.
 80 (2H, m), 3.91 (2H, t), 4.20 (2H, t), 6.60 (1H, brs),
 7.15 (1H, d), 7.18 (1H, s), 7.28 (1H, d), 7.39 (1H, t),
 7.49 (2H, d), 7.82 (2H, d)

工程 4

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(ピペラジン-1-カル
 ボニル) ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩および

4-[N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]カルバモイル]安息香酸
 エチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4-[4-[N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]カルバモイル]ベ
 ンゾイル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル 1.44 g (3.02 m
 mol) を 4 規定塩化水素を含むジオキササン 5 ml 中攪拌し、そこへ塩化水素を
 30% 含む (w/v) エタノール 5 ml を加えて室温で 3 日間攪拌後、溶媒を減
 圧留去して得た残渣をアンモニアを 10% 含有する (w/v) エタノール溶液 5
 ml に溶解して室温で 22 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオク

タドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(ピペラジン-1-カルボニル)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩

収量 145 mg (0.23 mmol) 収率 7.7%

MS (ESI, m/z) 396 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.10-3.23 (6H, m), 3.40-3.80 (2H, m), 3.65 (2H, t), 4.23 (2H, t) 7.33 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.50 (1H, d), 7.55 (2H, d), 7.95 (2H, d), 8.86 (1H, t), 9.00 (2H, brs), 9.20 (4H, d)

4-[N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]カルバモイル]安息香酸エチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩

MS (FAB, m/z) 356 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.34 (3H, t), 3.68 (2H, dt), 4.23 (2H, t), 4.38 (2H, q), 7.35-7.40 (3H, m), 7.51 (1H, t), 7.97 (2H, d), 8.02 (2H, d), 8.92 (1H, t), 9.10 (2H, br), 9.26 (2H, br)

実施例 30

4-(4-アセトイミドイルピペラジン-1-カルボニル)-N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(ピペラジン-1-カルボニル)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩 597 mg (1.51 mmol) をエタノール 12 ml に溶解し、トリエチルアミン 1 ml (7.8 mmol)

、エチル アセトイミダート 塩酸塩 380 mg (0.764 mmol) を加え
室温で2日攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結
合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフ
ルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出
し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 23.3 mg (0.035 mmol) 収率 2.3%

MS (ESI, m/z) 437 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.30 (3H, brs), 3.10–3.25 (2H, m), 3.40
–3.80 (8H, m), 4.24 (2H, t), 7.30 (1H, d), 7.39 (2H, d)
, 7.52 (1H, d), 7.55 (2H, d), 7.95 (2H, d), 8.70 (1H, t)
, 8.87 (2H, brs), 9.22 (4H, d)

実施例 31

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-アミノベンズアミド ニ
トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 I

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-アミノベンズアミドの合成

3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル 塩酸塩 4.00 g (20.4 mmol) をジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、トリエチルアミン 6.2 ml (43.8 mmol)、パラアミノ安息香酸 2.00 g (14.6 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.98 g (14.6 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 2.80 g (14.6 mmol) を 0℃ で加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理したのちシリカゲルクロマトグラフィーで精製して表題化合物を得た。

収量 1.69 g (6.01 mmol) 収率 29%

MS (ESI, m/z) 282 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.58 (2H, q), 4.15 (2H, t), 5.61 (2H, br), 6.54 (2H, d), 7.32 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.44 (1H, s), 7.58 (2H, d), 7.95 (1H, s), 8.19 (1H, t)

工程 2

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-アミノベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-アミノベンズアミド 110 mg (0.39 mmol) を出発原料とし、実施例 1 工程 6 と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 45.5 mg (0.087 mmol) 収率 22%

MS (ESI, m/z) 299 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.21 (2H, br), 4.38 (2H, dd), 7.19 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.42-7.60 (5H, m), 8.42 (3H, br), 9.34 (2H, br), 9.54 (2H, br)

実施例 3 2

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(フェニルメタンスルホンルアミノ)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-(フェニルメタンスルホンルアミノ)ベンズアミドの合成

4-アミノ-N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]ベンズアミド 670 mg (2.38 mmol) をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 0.42 ml (2.38 mmol)、 α -トルエンスルホ

ニルクロリド 454 mg (2.38 mmol) を 0℃ で加え、13 時間攪拌した。
酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し、表題化合物を得た。収量 200 mg (0.46 mmol) 収率 19%

MS (ESI, m/z) 436 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.70 (2H, t), 4.10 (2H, t), 4.79 (2H, s), 7.10–7.19 (2H, m), 7.20–7.28 (2H, m), 7.30–7.40 (5H, m), 7.48 (2H, d), 7.51 (2H, d)

工程 2

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(フェニルメタンスルホンイルアミノ)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-(フェニルメタンスルホンイルアミノ)ベンズアミド 261 mg (0.6 mmol) に塩化水素を 30% 含む (w/v) エタノール 10 ml を加えて室温で 3 日間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣をアンモニアを 10% 含有する (w/v) エタノール溶液 10 ml に溶解して室温で 31 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v)、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 71.7 mg (0.127 mmol) 収率 21%

MS (ESI, m/z) 453 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.69 (2H, t), 4.19 (2H, t), 4.53 (2H, s), 7.20–7.40 (11H, m), 7.84 (2H, d), 8.64 (1H, t), 9.10 (4H, d)

実施例 33

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4-フェノキシベンズアミド

トリフルオロ酢酸塩の合成

4-フェノキシ安息香酸 296 mg (1.4 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.56 ml (4.2 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 295 mg (1.5 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 208 mg (1.5 mmol)、3- (2-アミノエトキシ) ベンゾニトリル塩酸塩 277 mg (1.4 mmol) を加え、16時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を実施例1工程6と同様の操作に従って表題化合物を得た。収量 360 mg (0.74 mmol) 収率 53%

MS (ESI, m/z) 376 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.67 (2H, dt), 4.21 (2H, t), 7.01 (2H, d), 7.07 (2H, d), 7.18 (1H, d), 7.30-7.48 (5H, m), 7.53 (1H, dd), 7.88 (2H, d), 8.70 (1H, t), 9.23 (2H, br), 9.29 (2H, br)

実施例 34

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -2- [N-メチル-N- (ピリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

[N-メチル-N- (ピリジン-4-イル) アミノ] 酢酸エチルの合成

4-クロロピリジン 17 g (113 mmol)、(メチルアミノ) 酢酸エチル 17 g (111 mmol)、トリエチルアミン 47 ml (333 mmol) をキシレン 350 ml 中 130℃で24時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常

法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 1. 28 g (6. 59 mmol) 収率 6 %

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.26 (3H, t), 3.09 (2H, s), 4.17 (3H, s), 4.24 (2H, q), 6.49 (2H, d), 8.25 (2H, d)

工程 2

[N-メチル-N-(ピリジン-4-イル) アミノ] 酢酸 塩酸塩の合成

[N-メチル-N-(ピリジン-4-イル) アミノ] 酢酸エチル 1. 28 g (6. 60 mmol) をジオキサン 30 ml 中攪拌し、1 規定塩酸 26 ml を加え、95℃で20時間攪拌後、溶媒を減圧留去して表題化合物を得た。

収量 1. 24 g (5. 19 mmol) 収率 79 %

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.19 (3H, s), 4.48 (2H, s), 7.03 (2H, brs), 8.30 (2H, brs)

工程 3

N-[2-(3-アミノフェノキシ) エチル] -2-[N-メチル-N-(ピリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

[N-メチル-N-(ピリジン-4-イル) アミノ] 酢酸 塩酸塩 300 mg (1. 26 mmol)、3-(2-アミノエトキシ) ベンゾニトリル 300 mg (1. 51 mmol)、トリエチルアミン 0. 21 ml (1. 51 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 205 mg (1. 51 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 290 mg (1. 51 mmol) をジメチルホルムアミド 1. 3 ml 中、室温下一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。この粗製物を4規定塩化水素を含むジオキサン 2 ml 中攪拌し、そこへ塩化水素を30%含む(w/v) エタノール 2 ml を加えて室温で7日間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣をアンモニアを10%含有する(w/v) エタノール溶液 2 ml に溶解して

室温で31時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 185 mg (0.281 mmol) 収率 22%

MS (ESI, m/z) 328 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.24 (3H, s), 3.50 (2H, t), 4.10 (2H, t), 4.30 (2H, s), 6.99 (2H, brs), 7.31 (1H, d), 7.33 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.57 (1H, t), 8.25 (2H, brs), 8.56 (1H, t), 9.38 (4H, d)

実施例 35

N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-4-[(ピリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4-[(ピリジン-4-イル)アミノ]安息香酸エチルの合成

4-クロロピリジン 4.57 g (31 mmol)、4-アミノ安息香酸エチル 5.03 g (31 mmol) をキシレン 100 ml に溶解させ、トリエチルアミン 12.7 ml (92 mmol) を加え 50 時間加熱還流した。溶媒留去後、反応液を水で希釈し、ジクロロメタンにて抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 360 mg (1.49 mmol) 収率 5%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.40 (3H, t), 4.37 (2H, q), 6.95 (2H, dd), 7.19 (2H, dd), 8.03 (2H, dd), 8.38 (2H, dd)

工程 2

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] -4- [(ピリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミドの合成

4- [(ピリジン-4-イル) アミノ] 安息香酸エチル 180 mg (0.743 mmol) を濃塩酸 5 ml に溶解させ、70℃で15時間攪拌した。溶媒を留去後、ジクロロメタン 5 ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.23 ml (1.64 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 156 mg (0.82 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 208 mg (0.82 mmol)、3- (2-アミノエトキシ) ベンゾニトリル臭化水素酸塩 199 mg (0.82 mmol) を加え、16時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 99 mg (0.27 mmol) 収率 37%

¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.78 (2H, dt), 4.23 (2H, t), 7.06 (1H, dd), 7.25-7.40 (6H, m), 7.85 (2H, dd), 8.19 (2H, dd)

工程 3

N- [2- (3-アミジノフェノキシ) エチル] -4- [(ピリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] -4- [(ピリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミド 95 mg (0.27 mmol) を実施例 1 工程 6 と同様の操作に従って表題化合物を得た。収量 51 mg (0.08 mmol) 収率 32%

MS (ESI, m/z) 376 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.68 (2H, dt), 4.24 (2H, t), 7.24 (2H, d), 7.30-7.37 (2H, m), 7.39-7.48 (3H, m), 7.53 (1H, dd), 7.98 (2H, d), 8.12-8.26 (1H, m), 8.34 (2H, d), 8.80-8.89 (1H, m), 9.16 (2H, br), 9.33 (2H, br)

実施例 3 6

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(N-メチルカルバモイル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-(N-メチルカルバモイル)ベンズアミドの合成

4-[N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]カルバモイル]安息香酸 150 mg (0.48 mmol)、クロロ蟻酸エチル 52 mg (0.48 mmol)、トリエチルアミン 0.5 ml (過剰量)、40%モノメチルアミン水溶液 3 ml を用いて実施例 3 工程 2 と同様にして表題化合物を得た。

収量 87 mg (0.27 mmol) 収率 56%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.05 (3H, d), 3.90 (2H, dt), 4.20 (2H, t), 6.20 (1H, br), 6.61 (1H, br), 7.15 (1H, d), 7.17 (1H, s), 7.27 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.83 (4H, s)

工程 2

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(N-メチルカルバモイル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-(N-メチルカルバモイル)ベンズアミド 83 mg (0.26 mmol) を用いて実施例 3 工程 3 と同様にして表題化合物を得た。

収量 68 mg (0.15 mmol) 収率 58%

MS (ESI, m/z) 341 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.80 (3H, d), 3.70 (2H, dt), 4.20 (2H, t), 7.34 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.54 (1H, t), 7.88–7.94 (4H, m), 8.54 (1H, d), 8.82 (1H, t), 9.05 (2H, br), 9.28 (2H, br)

実施例 37

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-フェニルベンズアミド
トリフルオロ酢酸塩の合成

4-フェニル安息香酸 132 mg (0.67 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.28 ml (2.0 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 141 mg (0.73 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 59 mg (0.59 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル塩酸塩 132 mg (0.67 mmol) を加え、16 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を実施例 1 工程 6 と同様の操作に従って表題化合物を得た。収量 30 mg (0.08 mmol)

収率 8%

MS (ESI, m/z) 360 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.89 (2H, dt), 4.25 (2H, t), 7.31–7.45 (3H, m), 7.48 (2H, d), 7.52 (1H, d), 7.54 (1H, dd), 7.73 (2H, d), 7.78 (2H, d), 7.98 (2H, d), 8.82 (1H, t), 9.15 (2H, br), 9.33 (2H, br)

実施例 38

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-シクロヘキシルベンズアミド
トリフルオロ酢酸塩の合成

4-シクロヘキシル安息香酸 136 mg (0.67 mmol)、ジメチルホルムアミド 5 ml、N-メチルモルホリン 0.07 ml (1.34 mmol) 中に氷冷下クロロギ酸エチル 0.10 ml (0.67 mmol) を加え 30 分搅拌した。同温下、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル塩酸塩 132 mg (0.67 mmol) を加え、室温に戻して 1 時間搅拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を実施例 1 工程 6 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 40 mg (0.08 mmol) 収率 12%

MS (ESI, m/z) 366 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.18-1.51 (5H, m), 1.45 (9H, s), 1.65-1.78 (5H, m), 2.52-2.63 (1H, m), 3.65 (2H, dt), 4.21 (2H, t), 7.25-7.37 (3H, m), 7.39 (2H, d), 7.54 (1H, dd), 7.79 (2H, d), 8.68 (1H, t), 9.15 (2H, br), 9.34 (2H, br)

実施例 39

N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-4-(ピペラジーン-1-スルホニル)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4-(4-メトキシカルボニルベンゼンスルホニル)-ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルの合成

ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチル 10.67 g (57.3 mmol) をジメチルホルムアミド 180 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 10 ml (57.3 mmol)、およびジメチルホルムアミド 20 ml に溶解した 4-ヨードベンゼンスルホニルクロリド 17.3 g (57.3 mmol) を 0℃ で加え、5 時間搅拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し 4-(

4-ヨードベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル粗製物を得た。この粗製物をジメチルホルムアミド 150 ml に溶解し、酢酸パラジウム (II) 750 mg (3.5 mmol)、メタノール 55 ml (1.39 mol)、トリエチルアミン 19 ml (139 mmol) を加え一酸化炭素存在下 23 時間 90 °C で加熱し、攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物の粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

収量 4.30 g (11.2 mmol) 収率 20%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.42 (9H, s), 2.98 (4H, t), 3.51 (4H, t), 3.97 (3H, s), 7.82 (2H, d), 8.20 (2H, d)

工程 2

4-(4-カルボキシベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルの合成 4-(4-メトキシカルボニルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル 4.30 g (11.2 mmol) をメタノール 15 ml、THF 15 ml 中攪拌し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 17 ml を加え、一晚 60 °C で攪拌した。反応液を減圧留去後、1 規定塩酸を加え酢酸エチルを抽出溶媒とし、常法に従って処理し、表題化合物を得た。

収量 1.41 g (3.8 mmol) 収率 34%

MS (ESI, m/z) 398 (M+Na⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.41 (9H, s), 3.02 (4H, t), 3.52 (4H, t), 7.84 (2H, d), 8.24 (2H, d)

工程 3

4-[4-[N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]カルバモイル]ベンゼンスルホニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルの合成

(4-カルボキシベンゼンスルホニル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ

チル 1.41 g (3.79 mmol) をジメチルホルムアミド中攪拌し、氷冷下
トリエチルアミン 1.3 ml (9.25 mmol)、クロロ酢酸エチル 0.38
ml (3.95 mmol) を加え 5 分間攪拌した後、3-(2-アミノエトキシ)
ベンゾニトリル 1.02 g (4.61 mmol) を加えた。室温に戻して 2 時
間攪拌した後、1 規定塩酸で希釈し酢酸エチルで抽出、常法に従って処理し表題
化合物を得た。

収量 1.88 g (3.66 mmol) 収率 97%

MS (ESI, m/z) 537 (M+Na⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.40 (9H, s), 2.97 (4H, t), 3.49 (4H, t),
3.91 (2H, dd), 4.19 (2H, t), 7.03 (1H, t), 7.14 (1H, d),
7.17 (1H, s), 7.27 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.78 (2H, d),
7.98 (2H, d).

工程 4

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(ピペラジン-1-スル
ホニル)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

[4-[N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]カルバモイル]ベンゼ
ンスルホニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル 1.88 g (3.66
mmol) を 4 規定塩化水素を含むジオキサン 0.92 ml (3.66 mmol)
中攪拌し、そこへ塩化水素を 30% 含む (w/v) エタノール 4 ml を加えて
室温で 6 日間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣をアンモニアを 10% 含有す
る (w/v) エタノール溶液 5 ml に溶解して室温で 17 時間攪拌した。溶媒を
留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とす
る逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有す
る (v/v)、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクション
を凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 736 mg (1.12 mmol) 収率 31%

MS (ESI, m/z) 432 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.12 (4H, d), 3.20 (4H, d), 3.70 (2H, dd), 4.22 (2H, t), 7.32 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.54 (1H, t), 7.90 (2H, d), 8.14 (2H, d), 8.60 (1H, brs), 8.95 (1H, brs), 9.15 (4H, d)

実施例 4 0

4- (4-アセトイミドイルピペラジン-1-スルホニル) -N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4- (ピペラジン-1-スルホニル) ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩 240 mg (0.364 mmol) をエタノール 3 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.27 ml (1.89 mmol)、エチル アセトイミダート 塩酸塩 95 mg (0.764 mmol) を加え室温で6時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 113 mg (0.161 mmol) 収率 44%

MS (ESI, m/z) 473 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.18 (3H, s), 3.05-3.18 (4H, m), 3.58-3.68 (4H, m), 3.75 (2H, t), 4.44 (2H, t), 7.31 (1H, d), 7.39 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.54 (1H, t), 7.88 (2H, d), 8.12 (2H, d), 8.68 (1H, s), 9.05 (1H, t), 9.28 (4H, d)

実施例 4 1

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4- [(ピリジン-4-イル) メチル] ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4- (4-ヨードベンジル) ピリジンの合成

4-ベンジルピリジン 5.0 g (30 mmol) を酢酸 30 ml に溶解させ、濃硫酸 3.53 ml (65 mmol)、ヨウ素 2.99 g (11.8 mmol)、ヨウ素酸ナトリウム 1.17 g (5.9 mmol) を加え、70℃で20時間攪

拌した。冷却後、メタ過ヨウ素酸ナトリウム 0.15 g を加え、減圧留去した。水を加え、ジクロロメタン洗浄し、1 規定水酸化ナトリウムを加え、ジクロロメタン抽出を 2 回した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 2.7 g (9.2 mmol) 収率 31%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.91 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.07 (2H, d), 7.64 (2H, d), 8.50 (2H, d)

工程 2

4-[(ピリジン-4-イル)メチル]安息香酸メチルの合成

4-(4-ヨードベンジル)ピリジン 1.03 g (3.49 mmol) をジメチルホルムアミド 15 ml に溶解させ、酢酸パラジウム 39 mg (0.18 mmol)、トリエチルアミン 0.97 ml (6.98 mmol)、メタノール 2.82 ml (69.8 mmol) を加え、一酸化炭素存在下、70℃で 6 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 630 mg (2.78 mmol) 収率 79%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.91 (3H, s), 4.02 (2H, s), 7.08 (2H, d), 7.24 (2H, d), 7.98 (2H, d), 8.51 (2H, dd)

工程 3

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-[(ピリジン-4-イル)メチル]ベンズアミドの合成

4-[(ピリジン-4-イル)メチル]安息香酸メチル 262 mg (1.15 mmol) を濃塩酸 5 ml に溶解させ、70℃で 15 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をジクロロメタン 5 ml に溶解させ、トリエチルアミン

0. 24 ml (1. 73 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 243 mg (1. 27 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 172 mg (1. 27 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル塩酸塩 308 mg (1. 27 mmol)を加え、15時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 320 mg (0. 90 mmol) 収率 78%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.89 (2H, dt), 4.02 (2H, s), 4.18 (2H, t), 6.46-6.57 (1H, m), 7.16 (2H, br), 7.25 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.39 (1H, dd), 7.74 (2H, d), 8.51 (2H, dd)

工程 4

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-[(ピリジン-4-イル)メチル]ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-[(ピリジン-4-イル)メチル]ベンズアミド 218 mg (0. 61 mmol)を出発原料とし、実施例 1 工程 6 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 170 mg (0. 45 mmol) 収率 74%

MS (ESI, m/z) 375 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.65 (2H, dt), 4.20 (2H, s), 4.21 (2H, t), 7.22-7.43 (5H, m), 7.47 (1H, dd), 7.60 (2H, d), 7.83 (2H, dd), 8.65 (3H, br), 9.08 (2H, br), 9.28 (2H, br)

実施例 4 2

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-[(ピペリジン-4-イ

リデン) メチル] ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4- (ジエトキシホスホリルメチル) 安息香酸メチルの合成

4- (ブロモメチル) 安息香酸メチル 2. 29 g (10 mmol) にトリエチルホスファイト 6. 64 g (40 mmol) を加え、150℃で19時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 2. 6 g (9 mmol) 収率 90%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, t), 3.20 (2H, d), 4.02 (4H, dq), 7.39 (2H, d), 8.00 (2H, d)

工程 2

4- [[1- (1-tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イルイデン] メチル] 安息香酸メチルの合成

4-ピペリドン 1. 0 g (5. 0 mmol) にトリエチルアミン 2. 7 ml (20. 0 mmol)、ジ-tert-ブチルカルボネート 1. 84 g (8. 45 mmol)、ジクロロメタン 30 ml を加え19時間攪拌した。反応液を水で希釈し、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を1規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドンを得た。氷冷下、水素化ナトリウム 241 mg (6. 0 mmol) にテトラヒドロフラン 80 ml、4- (ジエトキシホスホリルメチル) 安息香酸メチルを加え、30分攪拌後室温に戻して30分攪拌した。先ほど得られた1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン粗製物を加え20時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 1. 26 g (3. 8 mmol) 収率 76%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 1.48 (9H, s), 2.38 (2H, dd), 2.44 (2H, dd), 3.42 (2H, dd), 3.53 (2H, dd), 3.89 (3H, s), 6.39 (1H, br), 7.24 (2H, d), 7.98 (2H, d)

工程 3

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-[(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イリデン)メチル]ベンズアミドの合成

4-[(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イリデン)メチル]安息香酸メチル 331 mg (1.0 mmol) に 1 規定水酸化ナトリウム 6 ml、エタノール 18 ml を加え、18 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性にした後、有酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物に氷冷下、ジメチルホルムアミド 5 ml、N-メチルモルホリン 0.22 ml (2.0 mmol)、クロロギ酸エチル 0.10 ml (1.0 mmol) を加え 30 分攪拌した。同温下、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル臭化水素酸塩 243 mg (1.0 mmol) を加え、室温に戻して 1 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 309 mg (0.67 mmol) 収率 67%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 1.48 (9H, s), 2.35 (2H, dd), 2.44 (2H, dd), 3.41 (2H, dd), 3.52 (2H, dd), 3.89 (2H, dt), 4.18 (2H, t), 6.37 (1H, br), 6.51-6.60 (1H, m), 7.17 (1H, br), 7.23-7.29 (1H, m), 7.39 (1H, dt), 7.74 (2H, d)

工程 4

N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-4-[(ピペリジン-4-イ

リデン) メチル] ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] -4- [(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) メチル] ベンズアミド 230 mg (0.50 mmol) を出発原料とし、実施例1工程6と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 190 mg (0.31 mmol) 収率 63%

MS (ESI, m/z) 379 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.42-2.68 (4H, m), 2.99-3.24 (4H, m), 3.68 (2H, dt), 4.22 (2H, t), 6.53 (1H, s), 7.24-7.43 (6H, m), 7.56 (1H, t), 7.88 (2H, d), 8.77 (3H, br), 9.17 (2H, br), 9.30 (2H, br)

実施例 4 3

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4- [(ピペリジン-4-イル) メチル] ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] -4- [(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) メチル] ベンズアミドの合成

4- [(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) メチル] 安息香酸メチル 434 mg (1.31 mmol) に、10%パラジウム-炭素 95 mg、メタノール 20 ml を加え、水素存在下 15 時間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を留去して得られた残留物に 1 規定水酸化ナトリウム 4 ml、エタノール 6 ml を加え、18 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物に氷冷下、ジメチルホルムアミド 5 ml、N-メチルモルホリン 0.22 ml (2.0 mmol)、クロロギ酸エチル 0.10 ml (1.0 mmol) を加

え 30 分撹拌した。同温下、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル臭化水素酸塩 243 mg (1.0 mmol) を加え、室温に戻して 1 時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 296 mg (0.64 mmol) 収率 49%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.10–1.19 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.58–1.78 (3H, m), 2.59 (2H, d), 2.61–2.69 (2H, m), 3.89 (2H, dt), 4.00–4.13 (2H, m), 4.18 (2H, t), 6.46–6.55 (1H, m), 7.17 (2H, br), 7.18 (2H, d), 7.27 (1H, dt), 7.71 (2H, d)

工程 2

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-[(ピペリジン-4-イル)メチル]ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)メチル]ベンズアミド 230 mg (0.50 mmol) を原料とし、実施例 1 工程 6 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 190 mg (0.31 mmol) 収率 63%

MS (ESI, m/z) 381 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.21–1.41 (2H, m), 1.62–1.74 (2H, m), 1.77–1.93 (1H, m), 2.59 (2H, d), 2.70–2.89 (2H, m), 3.05–3.32 (2H, m), 3.66 (2H, dt), 4.21 (2H, t), 7.28 (2H, d), 7.30–7.36 (1H, m), 7.37–7.43 (2H, m), 7.54 (1H, dd), 7.81 (2H, d), 8.18–8.36 (1H, m), 8.51–8.64 (2H, m), 8.68 (1H, t), 9.22 (2H, br), 9.29 (2H, br)

実施例 4 4

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4- [(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イリデン) メチル] ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4- [(ピペリジン-4-イリデン) メチル] ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩 9.9 mg (0.02 mmol) をエタノール 2 ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.02 ml (0.15 mmol) エチルアセトイミダート塩酸塩 4 mg (0.03 mmol) を加え、15時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v)、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 8.4 mg (0.01 mmol) 収率 79%

MS (ESI, m/z) 420 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.31 (3H, s), 2.54-2.66 (3H, m), 2.68-2.75 (1H, m), 3.55-3.66 (4H, m), 3.67 (2H, dt), 4.22 (2H, t), 6.50 (H, br), 7.29-7.44 (5H, m), 7.53 (1H, dd) 7.86 (2H, d), 8.56 (1H, br), 8.74 (1H, t), 9.16 (1H, br), 9.20 (2H, br), 9.28 (2H, br)

実施例 45

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4- [(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イル) メチル] ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4- [(ピペリジン-4-イリデン) メチル] ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩 10 mg (0.02 mmol) をエタノール 2 ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.02 ml

(0.15 mmol) エチルアセトイミダート塩酸塩 4 mg (0.03 mmol)

を用いて実施例 44 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 6 mg (0.01 mmol) 収率 56%

MS (ESI, m/z) 422 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.21–1.35 (2H, m), 1.59–1.62 (2H, m),
1.83–2.00 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.59 (2H, d), 2.94–3.20
(2H, m), 3.66 (2H, dt), 3.80–3.92 (1H, m), 3.96–4.08 (2H,
m), 4.21 (2H, t), 7.24–7.43 (5H, m), 7.53 (1H, dd) 7.81 (2H,
d), 8.48 (1H, br), 8.68 (1H, t), 9.03 (1H, br), 9.15 (2H, br)
9.28 (2H, br)

実施例 46

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(2-1H-イミダゾリ
ル)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4-(2-1H-イミダゾリル)安息香酸 エチルエステルの合成

4-(2-イミダゾリン-2-イル)安息香酸 エチルエステル 500 mg
(2.3 mmol)、10%パラジウム-炭素 500 mg をトルエン 20 ml 中、
アルゴン雰囲気下 9 時間加熱環流した。反応液を酢酸エチルで希釈しセライト濾
過後、濾液を濃縮し表題化合物を得た。

収量 332 mg (1.5 mmol) 収率 67%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.40 (3H, t), 4.40 (2H, q), 7.20 (2H, s), 7.90 (2H,
d), 8.10 (2H, d)

工程 2

4-(2-1H-イミダゾリル)安息香酸 塩酸塩の合成

4-(2-1H-イミダゾリル)安息香酸 エチルエステル 160 mg

(0.74 mmol) を塩酸 4 ml および酢酸 8 ml 中で加熱環流した。3 時間後溶媒を留去し表題化合物を得た。

収量 157 mg (0.70 mmol) 収率 94%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.82 (2H, s), 8.15 (2H, d), 8.25 (2H, d)

工程 3

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(2-1H-イミダゾリル)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4-(2-1H-イミダゾリル)安息香酸 塩酸塩 155 mg (0.7 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル 臭化水素酸塩 195 mg (0.8 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 153 mg (0.8 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (含水、87%) 124 mg (0.8 mmol)、トリエチルアミン 300 mg (3.0 mmol) をジクロロメタン中、室温から 40℃ で 2 日間攪拌した。溶媒を留去し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残留物をクロロホルムに懸濁して濾過を行い、濾取物を実施例 1 工程 6 と同様にして表題化合物を得た。

収量 78 mg (0.14 mmol) 収率 20%

MS (ESI, m/z) 350 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.70 (2H, dt), 4.23 (2H, t), 7.34 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.41 (1H, s), 7.54 (1H, t), 7.72 (2H, s), 8.06 (2H, d), 8.16 (2H, d), 8.96 (1H, t), 9.16 (2H, br), 9.32 (2H, br)

実施例 47

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-アセチルベンズアミド
トリフルオロ酢酸塩の合成

4-アセチル安息香酸 223 mg (1.36 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.95 ml (6.80 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 286 mg (1.50 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 202 mg (1.50 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル塩酸塩 269 mg (1.36 mmol) を加え、16 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を実施例 1 工程 6 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 188 mg (0.58 mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 326 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.62 (3H, s), 3.70 (2H, dt), 4.24 (2H, t), 7.31-7.42 (3H, m), 7.53 (1H, dd), 8.00 (4H, dd), 8.93 (1H, br), 9.11 (2H, br), 9.28 (2H, br)

実施例 48

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-クロロベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル塩酸塩 205 mg (1.02 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解させ、氷冷下、トリエチルアミン 0.44 ml (3.12 mmol)、4-クロロベンゾイルクロライド 217 mg (1.04 mmol) を加え、30 分攪拌後、室温に戻して 3 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を実施例 1 工程 6 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 170 mg (0.39 mmol) 収率 38%

MS (ESI, m/z) 317 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.69 (2H, dt), 4.24 (2H, t), 7.34 (1H, dd), 7.40 (2H, br), 7.54 (1H, dd), 7.86 (2H, d), 8.06 (2H, d), 8.99 (1H, br), 9.12 (2H, br), 9.28 (2H, br)

実施例 49

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-グアニジノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

3-ヒドロキシベンズアミジン 塩酸塩の合成

3-ヒドロキシベンズニトリル 5 g (42 mmol) を塩化水素を 30% 含有する (w/v) エタノール 50 ml に溶解し、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し得られた残渣をアンモニアを 30% 含有する (w/v) エタノール溶液 50 ml に溶解して室温で一晩攪拌した後、溶媒を留去し表題化合物を得た。

収量 4.4 g (25.5 mmol) 収率 61%

工程 2

N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンズアミジンの合成

3-ヒドロキシベンズアミジン 塩酸塩 1 g (5.8 mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボネート 1.27 g (5.8 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 24 mg (0.2 mmol)、トリエチルアミン 1.30 g (12.8 mmol) をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応液を水に開け酢酸エチルで抽出したのち、有機層を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を濃塩酸で弱アルカリ性とし、酢酸エチルを抽出溶媒として常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 458 mg (1.94 mmol) 収率 33%

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.45 (9H, s), 6.95 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.35 (1H, d), 7.38 (1H, s), 8.90 (2H, br), 9.65 (1H, br)

工程 3

3 - (2 - アミノエトキシ) ベンズアミジン 二塩酸塩の合成

N - t - ブトキシカルボニル - 3 - ヒドロキシベンズアミジン、t - ブチル - N - (2 - ブロモエチル) カルバマートを出発原料とし実施例 1 工程 2 と同様の操作により N - t - ブトキシカルボニル - 3 - [2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) エトキシ] ベンズアミジンを得た。これを精製せずに実施例 1 工程 3 と同様にして表題化合物を得た。

H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.20 (2H, t), 4.35 (2H, t), 7.34 (1H, d), 7.44-7.60 (3H, m), 8.36 (3H, br), 9.28 (2H, br), 9.50 (2H, br)

工程 4

N - [2 - (3 - アミジノフェノキシ) エチル] - 4 - グアニジノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4 - グアニジノ安息香酸 塩酸塩 152 mg (0.7 mmol)、3 - (2 - アミノエトキシ) ベンズアミジン 二塩酸塩 166 mg (0.66 mmol)、トリエチルアミン 142 mg (1.4 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (含水、87%) 110 mg (0.7 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 134 mg (0.7 mmol) をジメチルホルムアミド 3 ml 中、室温下一晩攪拌した。溶媒を減圧留去後、残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v)、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 172 mg (0.3 mmol) 収率 46%

MS (ESI, m/z) 341 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.65 (2H, dt), 4.20 (2H, t), 7.28–7.42 (5H, m),
7.53 (1H, t), 7.70 (4H, brs), 7.93 (2H, d), 8.78 (1H, t), 9.20 (2H, br),
9.30 (2H, br), 10.15 (1H, s)

実施例 50

N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-4-(1-フェノキシカルボ
ニル-4-ピペリジルオキシ)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-(1-t-ブトキシカル
ボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンズアミドを4規定塩化水素を含むジオキサ
ンおよびエタノールを用いて反応させて得た3-[2-[4-(4-ピペリジル
オキシ)ベンゾイルアミノ]エトキシ]ベンズイミド酸エチル 二塩酸塩
96.4 mg (0.221 mmol)と、クロロギ酸フェニル70.0 mg
(0.447 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン742 mg (6.07 m
mol)をジクロロメタン15 ml中で反応させた後、10%アンモニアを含む
(w/v)エタノールを用いて常法に従いアミジン化を行い、オクタデシル基
化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、
トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒
で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 54.5 mg (0.0885 mmol) 収率 40.0%

MS (ESI, m/z) 503 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.60–2.07 (4H, m), 3.23–4.85 (6H, m), 4.10–
4.21 (2H, m), 4.63–4.80 (1H, m), 7.03–7.58 (11H, m), 7.82 (2H, d), 8.55
(1H, t), 9.05 (2H, brs), 9.23 (2H, brs)

実施例 51

(3S)-3-(4-アミジノベンゾイルアミノ)-4-(3-アミジノフェノ

キシ) ブチル酸 ニトリフルオロ酢酸塩および

(3S) - 3 - (4 - アミノベンゾイルアミノ) - 4 - (3 - アミノフェノキシ) ブチル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

(3S) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (3 - シアノフェノキシ) ブチル酸ベンジルの合成

N - t - ブトキシカルボニル - L - アスパラギン酸 - β - ベンジルエステル 970 mg (3.0 mmol)、トリエチルアミン 0.42 ml (3.0 mmol) をテトラヒドロフラン 15 ml に溶解し、氷冷下クロロギ酸エチル 0.29 ml (3.0 mmol) を加え 20 分間攪拌した。生じた析出物を吸引濾過により除去し、濾液に氷 3 g、水素化ホウ素ナトリウム 227 mg (6.0 mmol) を氷冷下加え 1.5 時間攪拌した。ここに 1 規定塩化水素水溶液を 10 ml を加え室温で更に 1 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し油状残渣を得た。こうして得られた油状残渣をテトラヒドロフラン 12 ml に溶解し、3 - シアノフェノール 288 mg (2.41 mmol)、トリフェニルホスフィン 690 mg (2.63 mmol)、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液) 1.05 g (2.41 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 455 mg (1.11 mmol) 収率 37%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 2.79 (2H, d), 4.00 (1H, dd), 4.06 (1H, dd), 4.41 (1H, br), 5.13 (2H, s), 5.56 (1H, br), 7.05-7.18 (4H, m), 7.21-7.38 (5H, m)

工程 2

(3S) - 3 - (4 - シアノベンゾイルアミノ) - 4 - (3 - シアノフェノキシ)

ブチル酸ベンジルの合成

(3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-シアノフェノキシ)ブチル酸ベンジル 455 mg (1.1 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液 5 ml に溶解し、0℃で6時間攪拌した。溶媒を留去し得られた油状残渣をジクロロメタン 5 ml に溶解し、氷冷下4-シアノ安息香酸クロリド 276 mg (1.67 mmol)、トリエチルアミン 0.31 ml (2.22 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 260 mg (0.59 mmol) 収率 53%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.86 (1H, dd), 2.95 (1H, dd), 4.12 (1H, dd), 4.20 (1H, dd), 4.85 (1H, br), 5.16 (2H, s), 7.09 (1H, d), 7.11 (1H, dd), 7.24-7.40 (7H, m), 7.72 (2H, d), 7.83 (2H, d)

工程3

(3S)-3-(4-アミジノベンゾイルアミノ)-4-(3-アミジノフェノキシ)ブチル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(3S)-3-(4-シアノベンゾイルアミノ)-4-(3-シアノフェノキシ)ブチル酸ベンジル 260 mg (0.59 mmol) を塩化水素を30%含有する(w/v)エタノール 5 ml に加え、室温で一晩攪拌した。続いて溶媒を減圧下留去した後、室温でアンモニアを10%含有する(w/v)エタノール溶液 5 ml に溶解して室温で二晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

物を得た。

収量 113 mg (0.176 mmol) 収率 30%

MS (ESI, m/z) 412 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.15 (3H, t), 2.82 (2H, d), 4.07 (2H, q), 4.12 (1H, dd), 4.24 (1H, dd), 4.72 (1H, br), 7.33 (1H, d), 7.39 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.54 (1H, dd), 7.91 (2H, d), 8.02 (2H, d), 8.84 (1H, d), 9.16 (2H, s), 9.28 (4H, s), 9.42 (2H, s)

工程4

(3S)-3-(4-アミノベンゾイルアミノ)-4-(3-アミノフェノキシ)ブチル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(3S)-3-(4-アミノベンゾイルアミノ)-4-(3-アミノフェノキシ)ブチル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩 338 mg (0.528 mmol) を濃塩酸 10 ml に溶解し 40 °C で 6 時間攪拌した。溶媒を留去し得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 41 mg (0.067 mmol) 収率 13%

MS (ESI, m/z) 384 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.74 (2H, d), 4.13 (1H, dd), 4.24 (1H, dd), 4.69 (1H, ddt), 7.35 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.41 (1H, s), 7.55 (1H, dd), 7.91 (2H, d), 8.03 (2H, d), 8.81 (1H, d), 9.20 (2H, s), 9.28 (2H, s), 9.33 (2H, s), 9.43 (2H, s)

実施例 5 2

(3R)-4-(3-アミノフェノキシ)-3-[4-(ピペリジン-4-イル)メチルベンゾイルアミノ]ブチル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

(3R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-シアノフェノキシ)ブチル酸ベンジルの合成

N-tert-ブトキシカルボニル-D-アスパラギン酸-β-ベンジルエステル 3.23 g (10.0 mmol)、トリエチルアミン 1.39 ml (10.0 mmol) をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、氷冷下クロロギ酸エチル 0.96 ml (10.0 mmol) を加え 20 分間攪拌した。生じた析出物を吸引濾過により除去し、濾液に氷 5 g、水素化ホウ素ナトリウム 0.76 g (20.0 mmol) を氷冷下加え 1.5 時間攪拌した。ここに 1 規定塩化水素水溶液を 20 ml を加え室温で更に 1 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し油状残渣を得た。こうして得られた油状残渣をテトラヒドロフラン 36 ml に溶解し、3-シアノフェノール 0.96 g (8.04 mmol)、トリフェニルホスフィン 2.30 g (8.77 mmol)、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液) 3.50 g (8.04 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.80 g (4.38 mmol) 収率 44%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 2.79 (2H, d), 4.00 (1H, dd), 4.06 (1H, dd), 4.41 (1H, br), 5.13 (2H, s), 5.56 (1H, br), 7.05-7.18 (4H, m), 7.21-7.38 (5H, m)

工程 2

(3R)-3-アミノ-4-(3-シアノフェノキシ)ブチル酸ベンジルエステ

ル塩酸塩 (3R) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (3 - シアノフェノキシ) ブチル酸ベンジルを原料とし、4 規定塩化水素を含むジオキサンを用いて常法により脱 t - ブトキシカルボニル反応を行い表題化合物を得た。

工程 3

(3R) - 4 - (3 - アミジノフェノキシ) - 3 - [4 - (ピペリジン - 4 - イル) メチルベンゾイルアミノ] ブチル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4 - [1 - (t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イリデン] メチル安息香酸メチル 334 mg (1.00 mmol) に、パラジウム - 炭素 95 mg、メタノール 20 ml を加え、水素存在下 15 時間撹拌した。セライト濾過後、溶媒を留去して得られた残留物に 1 規定水酸化ナトリウム 4 ml、エタノール 6 ml を加え、18 時間撹拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をジクロロメタン 5 ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.46 ml (3.27 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 209 mg (1.50 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 147 mg (1.09 mmol)、(3R) - 3 - アミノ - 4 - (3 - シアノフェノキシ) ブチル酸ベンジルエステル塩酸塩 306 mg (0.99 mmol) を加え、16 時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を実施例 1 工程 6 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 105 mg (0.22 mmol) 収率 22%

MS (ESI, m/z) 464 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.15 (3H, t), 1.22-1.40 (2H, m), 1.62-1.74 (2H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 2.56-2.65 (2H, m), 2.69-

2.90 (4H, m), 3.16–3.31 (2H, m), 4.01–4.16 (3H, m), 4.18–
4.27 (1H, m), 4.64–4.78 (1H, m), 7.27–7.45 (6H, m), 7.78
(2H, d), 8.28 (1H, br), 8.47–8.65 (2H, m), 9.16 (4H, br),
9.29 (2H, br)

実施例 5 3

(3R)–4–(3–アミノフェノキシ)–3–[4–(1–ピペリジン–4–
–イル)メチルベンゾイルアミノ]ブチル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(3R)–4–(3–アミノフェノキシ)–3–[4–(1–ピペリジン–
4–イル)メチルベンゾイルアミノ]ブチル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩 3
0 mg (0.05 mmol) を出発原料として、実施例 5 1 工程 4 と同様の操作
に従って表題化合物を得た。

収量 17 mg (0.22 mmol) 収率 62%

MS (ESI, m/z) 439 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.26–1.45 (2H, m), 1.61–1.73 (2H, m)
, 1.74–1.89 (1H, m), 2.58 (2H, d), 2.67–2.85 (4H, m), 3.24
–3.36 (2H, m), 4.10 (1H, dd), 4.24 (1H, dd), 4.68 (1H, ddt
) , 7.27 (2H, d), 7.33 (1H, d), 7.43 (2H, br), 8.28 (1H, br
) , 8.47–8.65 (2H, m), 9.16 (4H, br), 9.29 (2H, br)

実施例 5 4

(3R)–3–[(ビフェニル–4–カルボニル)アミノ]–4–(3–アミノ
フェノキシ)ブチル酸エチル トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4–フェニルベンゾイルクロライドの合成

4–フェニル安息香酸 1.05 g (5.3 mmol) に塩化チオニル 10 ml
を加え 3 時間加熱還流した。溶媒を留去し粗製物を得た。

工程 2

(3R)-3-[(2,4-ジフェニル-4-カルボニル)アミノ]-4-(3-シアノフェノキシ)ブチル酸ベンジルの合成

(3R)-3-アミノ-4-(3-シアノフェノキシ)ブチル酸ベンジル塩酸塩 310 mg (1.0 mmol) をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.18 ml (1.3 mmol) を加えた。氷冷下、4-フェニルベンゾイルクロライド 282 mg (1.3 mmol) を加え 30 分搅拌後、室温に戻して 2 時間搅拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 220 mg (0.45 mmol) 収率 45%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.93 (2H, dt), 4.19 (2H, dt), 4.83-4.97 (1H, m), 7.14 (2H, dd), 7.24-7.29 (2H, m), 7.33-7.51 (8H, m), 7.59-7.68 (4H, m), 7.83 (2H, d)

工程 3

(3R)-3-[(2,4-ジフェニル-4-カルボニル)アミノ]-4-(3-アミノフェノキシ)ブチル酸エチル トリフルオロ酢酸塩の合成

(3R)-[(2,4-ジフェニル-4-カルボニル)アミノ]-4-(3-シアノフェノキシ)ブチル酸ベンジル 220 mg (0.45 mmol) を出発原料として、実施例 1 工程 6 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 115 mg (0.21 mmol) 収率 46%

MS (ESI, m/z) 446 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.16 (3H, t), 2.80 (2H, d), 4.07 (2H, q), 4.08-4.17 (1H, m), 4.20-4.29 (1H, m), 4.64-4.68 (1H,

m), 7.29–7.59 (7H, m), 7.74 (2H, d), 7.78 (2H, d), 7.93

(2H, d), 8.62 (1H, d), 9.11 (2H, br), 9.29 (2H, br)

実施例 5 5

(3R)–3–[(ビフェニル–4–カルボニル)アミノ]–4–(3–アミノフェノキシ)ブチル酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

(3R)–3–[(ビフェニル–4–カルボニル)アミノ]–4–(3–アミノフェノキシ)ブチル酸エチル トリフルオロ酢酸塩 120 mg (0.18 mmol) を濃塩酸 5 ml 溶解させ 60 °C で 19 時間攪拌し、溶媒を留去し得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1 % 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 14 mg (0.03 mmol) 収率 15 %

MS (ESI, m/z) 418 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.71 (2H, d), 4.09–4.20 (1H, m), 4.21–

4.30 (1H, m), 4.63–4.75 (1H, m), 7.33–7.59 (7H, m), 7.74

(2H, d), 7.78 (2H, d), 7.95 (2H, d), 8.61 (1H, d), 9.22

(4H, br)

実施例 5 6

(3R)–4–(3–アミノフェノキシ)–3–[(4–ジメチルカルバモイルベンゾイル)アミノ]ブチル酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 4–ジメチルカルバモイル安息香酸の合成

50 % ジメチルアミン水溶液 30 ml にテレフタル酸モノメチルエステル クロライド 5 g (25.2 mmol) をジオキサン 20 ml に溶かして氷冷下加えた。30 分攪拌後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 50 ml を加え室温で 2 日間

攪拌した。反応液を酢酸エチルで洗浄後、塩酸で酸性とし酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して得られた残留物をヘキサンで洗浄、乾燥し表題化合物を得た。

収量 2.58 g (13.4 mmol) 収率 53%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.85 (3H, br), 2.95 (3H, br), 7.50 (2H, d), 7.97 (2H, d)

工程 2

(3R)-4-(3-シアノフェノキシ)-3-[(4-ジメチルカルバモイルベンゾイル)アミノ]ブチル酸ベンジルの合成

(3R)-4-(3-シアノフェノキシ)-3-アミノブチル酸ベンジル塩酸塩に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルを抽出溶媒として常法により処理して得られた(3R)-4-(3-シアノフェノキシ)-3-アミノブチル酸ベンジル300 mg (0.97 mmol)と4-ジメチルカルバモイル安息香酸193 mg (1 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩192 mg (1 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール155 mg (1 mmol)をジクロロメタン10 ml中室温で一晩攪拌した。反応液へ1規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出。有機層を1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 178 mg (0.37 mmol) 収率 37%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.82 (2H, d), 2.90 (3H, br), 3.00 (3H, br), 4.05-4.25 (2H, m), 4.70 (1H, m), 5.10 (2H, s), 7.26-

7.35 (6H, m), 7.38–7.51 (5H, m), 7.84 (2H, d), 8.64 (1H, d)
)

工程 3

(3R)–4–(3–アミノフェノキシ)–3–[(4–ジメチルカルバモイルベンゾイル)アミノ]ブチル酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

(3R)–4–(3–シアノフェノキシ)–3–[(4–ジメチルカルバモイルベンゾイル)アミノ]ブチル酸ベンジル 178 mg (0.38 mmol) を 4 規定塩化水素を含むジオキサン 6 ml 中で攪拌し、エタノール 1 ml を加えて室温で 6 日間攪拌後溶媒を減圧留去した。得た残渣をエタノール 10 ml 中攪拌し、アンモニウムカルボナート 60 mg を加え 2 日間室温で攪拌し、溶媒を留去した。得られた残留物へ濃塩酸 15 ml を加え、40℃で一晩攪拌後、溶媒を留去し得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v)、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 108 mg (0.21 mmol) 収率 55%

MS (ESI, m/z) 413 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.80 (2H, d), 3.00 (3H, br), 3.10 (3H, br), 4.15–4.35 (2H, m), 4.75 (1H, m), 7.40–7.49 (3H, m), 7.54–7.64 (3H, m), 7.96 (2H, d), 8.70 (1H, d), 9.15 (2H, br), 9.35 (2H, br)

実施例 57

(3R)–4–(3–アミノフェノキシ)–3–[(4–グアニジノベンゾイル)アミノ]ブチル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

(3R)-4-(3-シアノフェノキシ)-3-[(4-グアニジノベンゾイル)アミノ]ブチル酸ベンジル トリフルオロ酢酸塩の合成

(3R)-4-(3-シアノフェノキシ)-3-アミノブチル酸ベンジル 247 mg (0.8 mmol)、4-グアニジノ安息香酸 一塩酸塩 138 mg (0.64 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (含水、87%) 100 mg (0.64 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 123 mg (0.64 mmol) をジメチルホルムアミド 5 ml 中室温で3日攪拌後、溶媒を減圧留去し1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 123 mg (0.21 mmol) 収率 33%

¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.90 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.85 (1H, m), 5.15 (2H, s), 7.20-7.38 (10H, m), 7.41 (1H, t), 7.82 (2H, d)

工程2

(3R)-4-(3-アミジノフェノキシ)-3-[(4-グアニジノベンゾイル)アミノ]ブチル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(3R)-4-(3-シアノフェノキシ)-3-[(4-グアニジノベンゾイル)アミノ]ブチル酸ベンジル トリフルオロ酢酸塩 178 mg (0.3 mmol) を用いて実施例56工程3と同様にして表題化合物を得た。

収量 111 mg (0.18 mmol) 収率 60%

MS (ESI, m/z) 399 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.75 (2H, d), 4.05-4.25 (2H, m), 4.70 (1H, m), 7.30-7.43 (5H, m), 7.53 (1H, t), 7.68 (4H, s), 7.92 (2H, d), 8.58 (1H, d), 9.13 (2H, s), 9.30 (2H, s), 10.13 (1H, s)

実施例 58

(3R)-4-(3-アミノフェノキシ)-3-[4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾイルアミノ]ブチル酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

(3R)-3-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(3-シアノフェノキシ)ブチル酸ベンジル 505 mg (1.23 mmol) を 4 規定塩酸ジオキサン 5 ml、ジオキサン 2.5 ml に溶解させ、15 時間攪拌した。溶媒留去後、残留物をジクロロメタン 10 ml に溶解させ、4-(ピロリジン-1-イル)安息香酸 334 mg (1.00 mmol) トリエチルアミン 0.86 ml (6.15 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジミド塩酸塩 258 mg (1.35 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 183 mg (1.35 mmol) を加え、16 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を 4 規定塩酸ジオキサン 5 ml、エタノール 1 ml を加え 96 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残留物をアンモニアを 10% 含有する (w/v) エタノール溶液 10 ml に溶解して 24 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残留物に濃塩酸 5 ml を加え 50℃ で 15 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 170 mg (0.32 mmol) 収率 24%

MS (ESI, m/z) 411 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.87–2.03 (4H, m), 2.70 (2H, d), 3.20–3.35 (4H, m), 4.04 (1H, dd), 4.21 (1H, dd), 4.63 (1H, ddt), 6.53 (2H, d), 7.32–7.45 (3H, m), 7.53 (1H, dd), 7.72 (2H, d), 8.11 (1H, d), 9.06 (2H, br), 9.27 (2H, br)

実施例 59

(3R)-4-(3-アミノフェノキシ)-3-[4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾイルアミノ]ブチル酸エチル トリフルオロ酢酸塩の合成

(3R)-4-(3-シアノフェノキシ)-3-[4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾイルアミノ]ブチル酸ベンジルの合成

(3R)-3-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(3-シアノフェノキシ)ブチル酸ベンジル 5.1 g (12.4 mmol) を 4 規定塩酸ジオキサン 20 ml、ジオキサン 10 ml に溶解させ、15 時間攪拌した。溶媒留去後、残留物をジクロロメタン 10 ml に溶解させ、4-(ピロリジン-1-イル)安息香酸 2.61 g (13.7 mmol)、トリエチルアミン 8.63 ml (62 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 2.61 g (13.7 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.85 mg (13.7 mmol) を加え、16 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を実施例 1 工程 6 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 800 mg (1.45 mmol) 収率 28%

MS (ESI, m/z) 439 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (3H, t), 1.86–2.01 (4H, m), 2.70

(2H, d), 3.18–3.33 (4H, m), 4.02 (1H, dd), 4.10 (1H, q),
 4.21 (1H, dd), 4.63 (1H, ddt), 6.53 (2H, d), 7.35–7.51 (3H
 , m), 7.53 (1H, dd), 7.72 (2H, d), 8.11 (1H, d), 9.04 (2H
 , br), 9.28 (2H, br)

実施例 60

(3R)–3–(4–カルバモイルベンゾイルアミノ)–4–(3–アミノフ
 ェノキシ)ブチル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

(3R)–3–(4–シアノベンゾイルアミノ)–4–(3–シアノフェノキシ
)ブチル酸ベンジルの合成

(3R)–3–*t*–ブトキシカルボニルアミノ–4–(3–シアノフェノキシ
)ブチル酸ベンジル 1.8 g (4.38 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサ
 ン溶液 20 ml に溶解し、0℃で6時間攪拌した。溶媒を留去し得られた油状残
 渣をジクロロメタン 5 ml に溶解し、氷冷下 4–シアノ安息香酸クロリド 1.0
 9 g (6.58 mmol)、トリエチルアミン 1.22 ml (8.76 mmol)
)を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し
 粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物
 を得た。

収量 1.21 g (2.75 mmol) 収率 63%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.86 (1H, dd), 2.95 (1H, dd), 4.12 (1H, dd
), 4.20 (1H, dd), 4.85 (1H, br), 5.16 (2H, s), 7.09 (1H, d
), 7.11 (1H, dd), 7.24–7.40 (7H, m), 7.72 (2H, d), 7.83 (
 2H, d)

工程 2

(3R)–3–(4–カルバモイルベンゾイルアミノ)–4–(3–アミノフ

エノキシ) ブチル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(3R) - 3 - (4 - シアノベンゾイルアミノ) - 4 - (3 - シアノフェノキシ) ブチル酸ベンジルを塩化水素を30%含有する(w/v) エタノールに加え、室温で一晩攪拌した。続いて室温でアンモニアを10%含有する(w/v) エタノール溶液に溶解して室温で二晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を濃塩酸に溶解し40℃で6時間攪拌した。塩化水素を留去し得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 385 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.75 (2H, d), 4.12 (1H, dd), 4.23 (1H, dd), 4.68 (1H, br), 7.35 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.53 (1H, t), 7.89 (2H, d), 7.96 (2H, d), 8.09 (2H, br), 8.66 (1H, d), 9.24 (2H, br), 9.29 (2H, br)

実施例 6 1

(3R) - 4 - (3 - アミジノフェノキシ) - 3 - [(4 - ジメチルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブチル酸エチル トリフルオロ酢酸塩および

(3R) - 4 - (3 - アミジノフェノキシ) - 3 - [(4 - ジメチルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブチル酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

(3R) - 3 - (t-ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - (3 - シアノフェノキシ) ブチル酸ベンジル700mg (1.70mmol) を4規定塩酸ジオキサン5ml、ジオキサン2.5mlに溶解させ、15時間攪拌した。溶媒留去後、残留物をジクロロメタン10mlに溶解させ、4 - ジメチルアミノ安息香酸282mg (1.71mmol)、トリエチルアミン1.19ml (8.55mmol)

1)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩
748 mg (1.88 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール254 mg
(1.88 mmol)を加え16時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エ
チルで抽出した。有機層を水、1規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄
後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を実施例5
6工程3と同様の操作に従って表題化合物を得た。ただしエタノール中アンモニ
ウムカルボナートの代わりに10%アンモニアを含むエタノールを用いた。

(3R)-4-(3-アミジノフェノキシ)-3-(4-ジメチルアミノベンゾ
イルアミノ]ブチル酸エチル トリフルオロ酢酸塩

収量 10 mg (0.02 mmol) 収率 1%

MS (ESI, m/z) 413 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (3H, t), 2.78 (2H, d), 2.97 (6H,
s), 4.06 (2H, q), 4.10 (2H, dd), 4.23 (2H, dd), 4.68 (2H,
dd), 6.69 (2H, d), 7.30-7.42 (3H, m), 7.53 (1H, dd), 7.71
(2H, d), 8.18 (2H, d), 9.10 (2H, br), 9.28 (2H, br)

(3R)-4-(3-アミジノフェノキシ)-3-(4-ジメチルアミノベンゾ
イルアミノ]ブチル酸 トリフルオロ酢酸塩

収量 70 mg (0.14 mmol) 収率 8%

MS (ESI, m/z) 385 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.69 (2H, d), 2.97 (6H, s), 4.04 (2H,
dd), 4.22 (2H, dd), 4.64 (2H, q), 6.70 (2H, d), 7.33-7.44
(3H, m), 7.53 (1H, dd), 7.72 (2H, d), 8.14 (2H, d), 9.09
(2H, br), 9.25 (2H, br)

実施例62

(3R)-4-(3-アミジノフェノキシ)-3-[4-(1-アセトイミドイ

ル-4-ピペリジルオキシ) ベンゾイルアミノ] ブチル酸 ニトリフルオロ酢酸
塩の合成

工程 1

4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ) 安息香酸エチルの
合成

4-ヒドロキシピペリジンをジ-*t*-ブチルジカルボネートを用いて常法によ
り *t*-ブトキシカルボニル化して得た 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ヒドロ
キシピペリジン 1.76 g (9.3 mmol) と、4-ヒドロキシ安息香酸エチ
ル 1.7 g (10.2 mmol)、トリフェニルホスフィン 2.44 g (9.3
mmol) をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル
1.62 g (9.3 mmol) を室温で加え一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶
媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラ
フィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.57 g (4.5 mmol) 収率 44%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.38 (3H, t), 1.50 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.90-2.00
(2H, m), 3.30-3.41 (2H, m), 3.63-3.75 (2H, m), 4.35 (2H, q), 4.55 (1H, m
, 6.90 (2H, d), 8.00 (2H, d)

工程 2

4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ) 安息香酸の合成

(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ) 安息香酸エチル 84
7 mg (2.43 mmol) をエタノール 50 ml に溶解し、1 規定水酸化ナト
リウム溶液を 5 ml を加え 3 日間室温で攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル
を抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 697 mg (2.2 mmol) 収率 92%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 1.70-2.00 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.6

5-3.75 (2H, m), 4.60 (1H, s), 6.95 (2H, d), 8.05 (2H, d)

工程 3

(3R)-4-(3-シアノフェノキシ)-3-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ]ブチル酸ベンジルの合成

(3R)-3-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(3-シアノフェノキシ)ブチル酸ベンジル 1.46 g (3.56 mmol) を 4 規定塩酸ジオキササン 10 ml、ジオキササン 5 ml に溶解させ、15 時間攪拌した。溶媒留去後、残留物をジクロロメタン 20 ml に溶解させ、4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)安息香酸 1.14 g (3.56 mmol)、トリエチルアミン 2.48 ml (17.8 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 748 mg (3.92 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 529 mg (3.92 mmol) を加え、16 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 1.0 g (1.63 mmol) 収率 46%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 1.68-1.81 (2H, m), 1.84-1.97 (2H, m), 2.88 (2H, dt), 3.27-3.40 (2H, m), 3.61-3.73 (2H, m), 4.04-4.23 (2H, m), 4.46-4.58 (1H, m), 4.77-4.90 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.89 (2H, d), 7.02-7.13 (3H, m), 7.27-7.37 (6H, m), 7.68 (2H, d)

工程 4

(3R)-4-(3-アミノフェノキシ)-3-[4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ]ブチル酸 トリフルオロ酢酸塩

の合成

(3R)-4-(3-シアノフェノキシ)-3-[4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ]ブチル酸ベンジル 1.0 g (1.63 mmol) に 4 規定塩酸ジオキサン 10 ml、エタノール 2 ml を加え 48 時間撹拌した。溶媒を留去後、アンモニアを 10% 含有する (w/v) エタノール溶液 10 ml に溶解して 24 時間撹拌した。溶媒を留去後、エタノール 10 ml に溶解させ、エチルアセトイミダート塩酸塩 1.0 g (8.16 mmol)、トリエチルアミン 1.1 ml (8.16 mmol) を加え、24 時間撹拌した。溶媒を留去後、濃塩酸 10 ml に溶解させ、40℃で 18 時間撹拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v)、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 600 mg (0.85 mmol) 収率 52%

MS (ESI, m/z) 482 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.66–1.85 (2H, m), 2.02–2.16 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.71 (2H, d), 3.43–3.56 (3H, m), 4.00–4.13 (2H, m), 4.18–4.30 (2H, m), 4.58–4.63 (2H, m), 4.76–4.86 (1H, m), 7.07 (2H, d), 7.32–7.50 (3H, m), 7.54 (1H, dd), 7.84 (2H, d), 8.39 (1H, d), 8.60 (1H, br), 9.09 (2H, br), 9.14 (1H, br), 9.28 (2H, br)

実施例 63

3-[5-(4-アミジノフェニル)-5-オキソペンチル]オキシベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4 - (5 - クロロ - 1 - オキソペンチル) ベンゾニトリルの合成

4 - アセチルベンゾニトリル 1 g (6.9 mmol) をテトラヒドロフラン 8 ml に溶解し、リチウムビストリメチルシリルアミド (1 M ヘキサン溶液) 9 ml を -70 °C で徐々に加え 30 分攪拌した。テトラヒドロフラン 6 ml に溶解した 1 - クロロ - 3 - ヨードプロパン 1.43 g (7 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、1 規定塩酸、飽和食塩水で洗浄後、粉末硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物を得た。

収量 59.3 mg (0.27 mmol) 収率 3.9 %

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.82-1.95 (4H, m), 3.03 (2H, t), 3.60 (2H, t), 7.80 (2H, d), 8.05 (2H, d)

工程 2

3 - [5 - (4 - シアノフェニル) - 5 - オキソペンチル] オキシベンゾニトリルの合成 4 - (5 - クロロ - 1 - オキソペンチル) ベンゾニトリル 53 mg (0.24 mmol)、をジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、炭酸カリウム 33 mg (0.24 mmol)、ヨウ化カリウム 40 mg、3 - ヒドロキシベンゾニトリル 29 mg (0.24 mmol) を加え 70 °C で一晩攪拌した。1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出後、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、粉末硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーに付し表題化合物を得た。

収量 24 mg (0.079 mmol) 収率 33 %

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.82-2.00 (4H, m), 3.08 (2H, t), 4.02 (2H, t), 7.12 (1H, d), 7.14 (1H, s), 7.22 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.79 (2H, d), 8.03 (2H, d)

工程 3

3 - [5 - (4 - アミノフェニル) - 5 - オキソペンチル] オキシベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3 - [5 - (4 - シアノフェニル) - 5 - オキソペンチル] オキシベンゾニトリル 43 mg (0.14 mmol) を出発原料とし実施例 1 工程 6 と同様の操作により表題化合物を得た。収量 8.8 mg (0.015 mmol) 収率 11%

MS (ESI, m/z) 339 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.78-1.90 (4H, m), 3.20 (2H, t), 4.12 (2H, t), 7.30 (1H, d), 7.37 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.53 (1H, t), 7.94 (2H, d), 8.16 (2H, d), 9.24-9.48 (8H, brm)

実施例 64

4 - [4 - (3 - アミノフェノキシ) ブチリル] - N、N - ジメチルベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 - クロロプロピル) - 5、5 - ジメチル - 1、3 - ジオキサンの合成

4' - ブロモ - 4 - クロロブチロフェノン 10 g (38.2 mmol)、2、2 - ジメチル - 1、3 - プロパンジオール 4 g (38.2 mmol)、p - トルエンスルホン酸一水和物 200 mg (1 mmol) をベンゼン中三日間加熱環流し共沸的に脱水を行った。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去し表題化合物を得た。

収量 13.3 g (38 mmol) 収率 100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.60 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.78-2.00 (4H, m), 3.4

0 (4H, s), 3.50 (1H, t), 7.25 (2H, d), 7.55 (2H, d)

工程 2

3-[3-[2-(4-ブロモフェニル)-5、5-ジメチル-1、3-ジオキサン-2-イル]プロポキシ]ベンゾニトリルの合成

水素化ナトリウム(油性、60%) 236 mg (5.9 mmol) をジメチルホルムアミド中攪拌し、氷冷下 3-ヒドロキシベンゾニトリル 691 mg (5.8 mmol) を加えた。室温で 30 分攪拌した後 2-(4-ブロモフェニル)-2-(3-クロロプロピル)-5、5-ジメチル-1、3-ジオキサン 2 g (5.75 mmol) をジメチルホルムアミドに溶解して加え、100℃で一晩攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去し表題化合物の粗精製物を得た。収量 2.25 g (5.23 mmol) 収率 91%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 0.60 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.80-2.00 (4H, m), 3.40 (4H, s), 3.93 (1H, s), 7.06 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.19 (1H, d), 7.26-7.35 (3H, m), 7.52 (2H, d)

工程 3

4-[4-(3-シアノフェノキシ)ブチル]安息香酸の合成

3-[3-[2-(4-ブロモフェニル)-5、5-ジメチル-1、3-ジオキサン-2-イル]プロポキシ]ベンゾニトリル 500 mg (1.16 mmol)、トリブチルアミン 260 mg (1.4 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド 42 mg (0.06 mmol) を 1-ブタノール 3 ml、ジメチルホルムアミド 5 ml 中一酸化炭素雰囲気下 100℃で一晩攪拌した。反応液にエーテルを加え水で洗浄し、0.5 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去した。残留物に 6 規定塩酸 9 ml、酢酸 9 ml を加えて 4 時間加熱環流

した。溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで洗浄した。水層に塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去し表題化合物粗製物を得た。収量 247 mg (0.80 mmol) 収率 69%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.10 (2H, m), 3.25 (2H, t), 4.10 (2H, t), 7.28 (1H, d), 7.36-7.52 (3H, m), 8.07 (4H, s)

工程 4

4-[4-(3-シアノフェノキシ)ブチル]-N,N-ジメチルベンズアミドの合成 4-[4-(3-シアノフェノキシ)ブチル]安息香酸 240 mg (0.78 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 150 mg (0.78 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (含水、87%) 121 mg (0.78 mmol)、50%ジメチルアミン水溶液 100 mg をジメチルホルムアミド 5 ml 中で室温下一晩攪拌した。

1規定塩酸を加えジクロロメタンで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルを溶出溶媒とするシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 149 mg (0.44 mmol) 収率 57%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.25 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.20 (2H, t), 4.10 (2H, t), 7.12 (1H, d), 7.14 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.36 (1H, t), 7.51 (2H, d), 8.02 (2H, d)

工程 5

4-[4-(3-アミノフェノキシ)ブチル]-N,N-ジメチルベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

4-[4-(3-シアノフェノキシ)ブチル]-N,N-ジメチルベンズア

ミド 70 mg (0.21 mmol) を用いて実施例 3 工程 3 と同様にして表題化合物を得た。

収量 42 mg (0.09 mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 354 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.15 (2H, m), 2.83 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.25 (2H, t), 4.17 (2H, t), 7.30 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.50-7.58 (3H, m), 8.04 (2H, d), 9.30 (2H, br), 9.40 (2H, br)

実施例 65

4-[4-(3-アミノフェノキシ)ブチル]-N,N-ジメチルベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4-[4-(3-シアノフェノキシ)ブチル]-N,N-ジメチルベンズアミド 70 mg (0.21 mmol) をジクロロメタン中攪拌しそこへトリメチルオキソニウム テトラフルオロボラート 67 mg (0.45 mmol) を加え室温で 2 日間攪拌した。エタノールを加えジクロロメタンを留去した後、アンモニウムカルボナート 71 mg を加えて室温で 4 日間攪拌した。溶媒を留去し、ジクロロメタンを加えて 1 規定塩酸で抽出した。水層に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性としジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去した。残留物を用いて実施例 3 工程 3 と同様にして表題化合物を得た。収量 8 mg (0.014 mmol) 収率 7%

MS (ESI, m/z) 353 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.15 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.30 (2H, t), 4.20 (2H, t), 7.29 (1H, d), 7.37 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.54 (1H, t), 7.76 (2H, d), 8.18 (2H, d), 9.03-9.42 (6H, m)

実施例 66

4- [4- (3-アミノフェノキシ) ブチリル] ベンズアミジン ニトリフル
オロ酢酸塩の合成

工程 1

4- [4- (3-シアノフェノキシ) ブチリル] ベンゾニトリルの合成

3- [3- [2- (4-ブロモフェニル) -5、5-ジメチル-1、3-ジオ
キサン-2-イル] プロポキシ] ベンゾニトリル 500 mg (1.16 mmol)
、シアン化銅 (I) 114 mg (1.27 mmol) をジメチルホルムアミド
1 ml 中で 140 °C で一晩撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸
エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留
去した。残留物にエタノール 10 ml、6 規定塩酸 2 ml を加え 5 時間加熱環流
した。溶媒を留去し、1 規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後
無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサ
ンを溶出溶媒とするシリカゲルクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 50 mg (0.17 mmol) 収率 15 %

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.28 (2H, m), 3.20 (2H, t), 4.10 (2H, t), 7.12 (1H
, d), 7.13 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.36 (1H, t), 7.78 (2H, d), 8.07 (2H, d)

工程 2

4- [4- (3-アミノフェノキシ) ブチリル] ベンズアミジン ニトリフル
オロ酢酸塩の合成 4- [4- (3-シアノフェノキシ) ブチリル] ベンゾニト
リル 50 mg (0.17 mmol) を用いて実施例 3 工程 3 と同様にして表題化
合物を得た。

収量 35 mg (0.06 mmol) 収率 35 %

MS (ESI, m/z) 353 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.15 (2H, m), 3.30 (2H, t), 4.20 (2H, t), 7.30 (

1H, d), 7.37 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.54 (1H, t), 7.95 (2H, d), 8.17 (2H, d),
9.18-9.50 (8H, m)

実施例 67

4-(3-アミノフェノキシ)-N-(4-アミノフェニル)ブチルアミド
二トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4-(3-シアノフェノキシ)-2-ブテン酸 エチルエステルの合成
エチル 4-ブロモクロトナート (75%) 1 g (3.9 mmol)、3-ヒドロキシベンゾニトリル 465 mg (3.9 mmol)、炭酸カリウム 539 mg (3.9 mmol)、ヨウ化カリウム 647 mg (3.9 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド 中室温で三日間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去し表題化合物を得た。

収量 832 mg (3.6 mmol) 収率 93%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.30 (3H, t), 4.20 (2H, q), 4.75 (2H, m), 6.17 (1H, dt), 7.05 (1H, dt), 7.12-7.18 (2H, m), 7.28 (1H, d), 7.40 (1H, t)

工程 2

4-(3-シアノフェノキシ)ブチル酸の合成

4-(3-シアノフェノキシ)-2-ブテン酸 エチルエステル 830 mg (3.6 mmol)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 10 ml をエタノール 50 ml 中で 6 時間攪拌した。反応液を濃縮し、1 規定塩酸を加えて生じた沈殿を濾取した。この濾取物にエタノール 20 ml、10%パラジウム炭素 30 mg を加え水素雰囲気下室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を濾過し濾液を濃縮して得られた残留物に 1 規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去し表題化合物を得た。

収量 290 mg (1.4 mmol) 収率 39%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.15 (2H, m), 2.60 (2H, t), 4.03 (2H, t), 7.09-7.14 (2H, m), 7.24 (2H, d), 7.36 (1H, t)

工程 3

4-(3-シアノフェノキシ)-N-(4-シアノフェニル)ブチルアミドの合成

4-(3-シアノフェノキシ)ブチル酸 100 mg (0.49 mmol)、トリエチルアミン 50 mg (0.49 mmol) をジメチルホルムアミド中氷冷下攪拌し、そこへクロロ酢酸エチル 53 mg (0.49 mmol) を加えた。2 分間攪拌後、p-アミノベンゾニトリル 58 mg (0.49 mmol) を加えた後室温に昇温し一晩攪拌した。1 規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去し表題化合物の粗製物を得た。

収量 113 mg (0.37 mmol) 収率 76%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.20 (2H, m), 2.60 (2H, t), 4.05 (2H, t), 7.08-7.14 (2H, m), 7.24 (2H, d), 7.36 (2H, t), 7.49 (1H, br), 7.58-7.68 (4H, m)

工程 4

4-(3-アミジノフェノキシ)-N-(4-アミジノフェニル)ブチルアミド
ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4-(3-シアノフェノキシ)-N-(4-シアノフェニル)ブチルアミド 110 mg (0.36 mmol) を用いて実施例 3 工程 3 と同様にして表題化合物を得た。

収量 5.2 mg (0.009 mmol) 収率 3%

MS (ESI, m/z) 340 (MH⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.10 (2H, m), 2.60 (2H, t), 4.15 (2H, t), 7.30 (1H, d), 7.37 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.53 (1H, t), 7.80 (4H, s), 9.00-9.30 (8H, m), 10.45 (1H, s)

実施例 68

3-(3-アミノフェノキシ)-N-(4-アミノフェニル)プロピオンアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

3-(3-シアノフェノキシ)プロピオン酸 メチルエステル

水素化ナトリウム 24 mg (0.6 mmol) をアクリル酸メチルエステル 10 ml 中攪拌し、3-ヒドロキシベンズニトリル 1 g (8.4 mmol)、ヒドロキノン 2 mg を加えた。三日間加熱環流後、酢酸を加えて減圧濃縮した。酢酸エチルを加えて水、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去し表題化合物を得た。収量 996 mg (4.85 mmol) 収率 58%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 2.80 (2H, t), 3.77 (3H, s), 4.25 (2H, t), 7.14 (1H, d), 7.15 (1H, s), 7.26 (1H, d), 7.37 (1H, t),

工程 2

3-(3-シアノフェノキシ)プロピオニックアシッドの合成

3-(3-シアノフェノキシ)プロピオニックアシッド メチルエステル 500 mg (2.4 mmol) を6規定塩酸 40 ml 中 70°C で 30 分間加熱した。酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去し表題化合物を得た。

収量 476 mg (2.5 mmol) 収率 100%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.70 (2H, t), 4.23 (2H, t), 7.29 (1H, d), 7.38-7.48 (2H, m), 7.49 (1H, t)

工程 3

3- (3-シアノフェノキシ) -N- (4-シアノフェニル) プロピオンアミド
の合成

3- (3-シアノフェノキシ) プロピオニックアシッド 122 mg (0.64 mmol)、N-メチルモルホリン 150 mg (1.5 mmol)、クロロ酢酸エチル 70 mg (0.64 mmol)、4-アミノベンゾニトリル 82 mg (0.7 mmol) を用いて実施例 67 工程 3 と同様にして表題化合物の粗製物を得た。これを酢酸エチル-ヘキサンを溶出溶媒とするシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

収量 36 mg (0.12 mmol) 収率 19%

¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.90 (2H, t), 4.40 (2H, t), 7.23-7.31 (3H, m), 7.44 (1H, t), 7.65-7.83 (4H, m)

工程 4

3- (3-アミジノフェノキシ) -N- (4-アミジノフェニル) プロピオンアミド
ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(3-シアノフェノキシ) -N- (4-シアノフェニル) プロピオンアミド 35 mg (0.12 mmol) を用いて実施例 3 工程 3 と同様にして表題化合物を得た。

収量 8.4 mg (0.015 mmol) 収率 13%

MS (ESI, m/z) 326 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.90 (2H, t), 4.40 (2H, t), 7.32 (1H, d), 7.37-7.42 (2H, m), 7.54 (1H, t), 7.82 (4H, s), 9.00 (2H, br), 9.20 (4H, br), 9.30 (2H, br), 10.60 (1H, s)

実施例 69

N- [3- (3-アミジノフェノキシメチル)] フェニル-4-アミジノベンズ

アミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

の合成

工程 1

3- (3-ニトロベンジルオキシ) ベンゾニトリルの合成

3-ニトロベンジルクロライド 1.70 g (10.0 mmol)、3-シアノフェノール 1.48 g (12.4 mmol) および炭酸カリウム 3.58 g (25.9 mmol) をジメチルホルムアミド 80 ml に懸濁し、95℃で終夜撹拌した。放冷後、水 150 ml を加え析出した固体を濾過した。さらに固体を水 100 ml 続いて、酢酸エチル 20 ml で洗浄した。減圧下で乾燥し表題化合物を得た。

収量 2.32 g (9.12 mmol) 収率 91.2%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 5.38 (2H, s), 7.38-7.42 (2H, m), 7.48-7.59 (2H, m), 7.75 (1H, dd), 7.93 (1H, dd), 8.23 (1H, dd), 8.35 (1H, d)

工程 2

3- [3-アミノベンジルオキシ] ベンゾニトリルの合成

3- [3-ニトロベンジルオキシ] ベンゾニトリル 2.32 g (9.12 mmol)、と亜鉛 4.38 g を酢酸 50 ml に懸濁し 45℃で 4 時間撹拌した。不溶物を濾過後、濾液を留去しクロロホルム 100 ml と 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 50 ml を加えて分液した後、常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 1.42 g (6.33 mmol) 収率 69.4%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 5.03 (2H, s), 5.09 (2H, brs), 6.50 (1H, dd), 6.55 (1H, d), 6.63 (1H, d), 7.02 (1H, dd), 7.35 (1H, dd), 7.40 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.43 (1H, dd)

工程 3

N- [3- (3-アミジノフェノキシメチル) フェニル] -4-アミジノベンズ

アミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3- [3-アミノベンジルオキシ] ベンゾニトリル 2. 48 g (11. 1 mmol)、4-シアノ安息香酸 1. 18 g (8. 02 mmol) を用いて実施例 4 工程 1 と同様にして縮合し N- [3- (3-シアノフェノキシメチル)] フェニル-4-シアノベンズアミドを得た後、精製することなく実施例 1 工程 6 と同様にして表題化合物を得た。

収量 895 mg (1. 45 mmol) 収率 18. 1%

MS (ESI, m/z) 388 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 5. 24 (2H, s), 7. 22 (1H, d), 7. 25-7. 32 (6H, m), 7. 78 (1H, d), 8. 00 (2H, d), 8. 20 (2H, d), 9. 38 (2H, s), 9. 45 (2H, s), 9. 62 (2H, s), 9. 80 (2H, s), 10. 60 (1H, s)

実施例 70

N- [(1R) -1- (2-メチルプロピル) -2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4- (ピロリジン-1-イル) ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

[(1R) -2-クロロ-1- (2-メチルプロピル) エチル] カルバミン酸 t-ブチルの合成 N-t-ブトキシカルボニル-D-ロイシン 5 g (21. 6 mmol) を用い、クロロギ酸エチル 2. 44 g (22. 5 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン 3. 21 g (24. 8 mmol) を用い THF 中 50 ml 中で対応する混合酸無水物とした後、水素化ホウ素ナトリウム 2. 12 g を用いて還元し (1R) -2-ヒドロキシ-1- (2-メチルプロピル) エチルカルバミン酸 t-ブチルの粗製物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0. 92 (3H, d), 0. 94 (3H, d), 1. 27-1. 38 (2H, m), 1. 42 (9H, s), 1. 60-1. 73 (1H, m), 2. 68-4. 18 (3H, m), 4. 67 (1H, d)

この(1R)-2-ヒドロキシ-1-(2-メチルプロピル)エチルカルバミン酸t-ブチルの粗製物をメタンスルホニルクロリド2.47g(21.6mmol)、ジイソプロピルエチルアミン4.52g(35.0mmol)を用い常法に従って反応させメシル体とし、塩化リチウム2.15g(50.7mmol)を用いてジメチルホルムアミド中120mlで反応させ表題化合物を得た。

収量 2.35g(9.97mmol) 収率 46.2%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.92 (3H, d), 0.94 (3H, d), 1.27-1.38 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.58-1.73 (1H, m), 2.88-4.18 (3H, m), 4.75 (1H, d)

工程2

(1R)-2-(3-シアノフェノキシ)-1-(2-メチルプロピル)エチルカルバミン酸t-ブチルの合成

(1R)-2-クロロ-1-(2-メチルプロピル)エチルカルバミン酸t-ブチル2.35g(9.97mmol)、3-シアノフェノール2.42g(20.3mmol)および炭酸カリウム2.72g(19.7mmol)を用いジメチルホルムアミド中で反応させ常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 1.27g(3.99mmol) 収率 40.0%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.91 (3H, d), 0.94 (3H, d), 1.42 (9H, s), 1.40-1.78 (3H, m), 3.88-4.09 (3H, m), 4.59-4.67 (1H, m), 7.10-7.42 (4H, m)

工程3

N-[(1R)-2-(3-アミジノフェノキシ)-1-(2-メチルプロピル)エチル]-4-(ピロリジン-1-イル)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(1R)-2-(3-シアノフェノキシ)-1-(2-メチルプロピル)エチルカルバミン酸t-ブチル1.27g(3.99mmol)を用い実施例59と

同様の操作を行い表題化合物を得た。

収量 1.70 mg (0.325 mmol) 収率 8.15%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.88 (3H, d), 0.91 (3H, d), 1.41–1.78 (3H, m),
1.82–2.01 (4H, m), 3.15–3.30 (4H, m), 3.95 (1H, dd), 4.10 (1H, dd),
4.32–4.42 (1H, d), 6.55 (2H, d), 7.35 (1H, d), 7.38 (1H, dd), 7.40 (1H, d),
7.53 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.93 (1H, d), 9.21 (2H, s), 9.27 (2H, s)

実施例 71

4-[(1S)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-[4-(4-ピペリジ
ルオキシ)フェニルメチル]エチル]スルファモイル]フェニルホスホン酸モノ
エチル ニトリフルオロ酢酸塩 および

4-[(1S)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-[4-(4-ピペリジ
ルオキシ)フェニルメチル]エチル]スルファモイル]フェニルホスホン酸ジエ
チル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの合成

4-ヒドロキシピペリジン 25.0 g (247 mmol) をジクロロメタン 800 ml に溶解し、0℃でベンジルオキシカルボニルクロライド 38 ml (266 mmol)、トリエチルアミン 75 ml (538 mmol) を加えた後、室温で15時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し油状残渣を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

収量 44.6 g (203 mmol) 収率 82%

工程 2

(2S)-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-ヒドロキシフェ
ニル)プロピオン酸メチルの合成

Ｌ-チロシンメチルエステル塩酸塩 15.2 g (65.6 mmol) をジクロロメタン 200 ml に溶解し、室温でトリエチルアミン 20 ml (143 mmol)、ジ-ｔ-ブチルジカーボネート 13.1 g (60.0 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解したものを加え、15 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し油状残渣を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

収量 19.2 g (65.2 mmol) 収率 99%

工程 3

(2S)-3-[4-[1-(ベンジロキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-2-(ｔ-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオン酸メチルの合成

4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジル 18.9 g (86.2 mmol)、(2S)-2-(ｔ-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチル 25.4 g (86.2 mmol)、トリフェニルホスフィン 27.1 g (103.4 mmol) をテトラヒドロフラン 500 ml に溶解しアゾジカルボン酸ジエチル 37.5 g (86.2 mmol) を室温で加え、15 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 32.1 g (62.6 mmol) 収率 73%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.42 (9H, s), 1.70-1.84 (2H, m), 1.86-2.00 (2H, m), 2.91-3.10 (2H, m), 3.38-3.53 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.71-3.82 (2H, m), 4.40-4.44 (1H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 4.93-5.00 (1H, m), 5.18 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.02 (2H, d), 7.13-7.21 (5H, m)

工程 4

4 - [4 - [(2S) - 2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロピル] フェノキシ] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの合成

(2S) - 3 - [4 - [1 - (ベンジロキシカルボニル) - 4 - ピペリジルオキシ] フェニル] - 2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) プロピオン酸メチル 10.4 g (20.3 mmol) をテトラヒドロフラン 30 ml、メタノール 30 ml に溶解し、0℃で水素化ホウ素ナトリウム 2.44 g (64.5 mmol) を加え、室温に戻して 15 時間攪拌後、0℃で再び水素化ホウ素ナトリウム 0.82 g (21.7 mmol) を加え、室温に戻して更に 2 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 9.45 g (19.5 mmol) 収率 96%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 1.68-1.82 (2H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 2.78 (2H, d), 3.29-3.95 (7H, m), 4.40-4.44 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.12 (2H, d), 7.28-7.40 (5H, m)

工程 5

4 - [4 - [(2S) - 3 - クロロ - 2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル] フェノキシ] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの合成

4 - [4 - [(2S) - 2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロピル] フェノキシ] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル 5.5 g (11.3 mmol) をジクロロメタン 60 ml に溶解し、0℃でトリエチルアミン 3.2 ml (22.6 mmol)、メタンスルホンクロリド 1.95 g (17.0 mmol) を加えた。4 時間攪拌後、ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し油状残渣を得た。こうして得られた残留物をジメチルホルムアミド 120 ml に溶解し、リチウムクロリド 2.57 g (60.6 mmol) を加え、50℃で 15 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗

製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.60 g (5.16 mmol) 収率 45%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 1.63-1.82 (2H, m), 1.83-2.00 (2H, m), 2.91-3.10 (2H, m), 2.83 (2H, d), 3.40-3.54 (3H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 3.66-3.80 (3H, m), 4.40-4.52 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.16 (2H, d), 7.13-7.21 (5H, m)

工程 6

3-[(2S)-3-[4-[1-(ベンジロキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]ベンゾニトリルの合成

3-[4-[(2S)-3-クロロ-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]フェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル 6.4 g (12.7 mmol) をジメチルホルムアミド 70 ml に溶解し、3-シアノフェノール 2.27 g (19.1 mmol)、炭酸カリウム 3.51 g (25.4 mmol) を加え、70℃で15時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 5.0 g (8.54 mmol) 収率 67%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 1.66-1.83 (2H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.82-2.93 (1H, m), 3.40-3.53 (3H, m), 3.58-3.63 (1H, m), 3.65-3.80 (3H, m), 4.40-4.53 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.16 (2H, d), 7.13-7.21 (5H, m)

工程 7

3-[(2S)-3-[4-[1-(ベンジロキシカルボニル)-4-ピペリジ

ルオキシ] フェニル] - 2 - (4-ヨードベンゼンスルホニルアミノ) プロポキシ] ベンゾニトリルの合成 3 - [(2S) - 3 - [4 - [1 - (ベンジロキシカルボニル) - 4 - ピペリジルオキシ] フェニル] - 2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) プロポキシ] ベンゾニトリル 2.54 g (4.34 mmol) に、4 規定塩化水素のジオキサン溶液 25 ml、ジオキサン 12.5 ml を加えた。室温で 24 時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣をジメチルホルムアミド 40 ml に溶解した。ジイソプロピルエチルアミン 1.77 ml (13.0 mmol)、4-ヨードベンゼンスルホニルクロリド 1.97 g (6.51 mmol) を 0℃で加えた。30 分後、室温に戻して 19 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出、溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.50 g (3.39 mmol) 収率 78%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.62-1.83 (2H, m), 1.63-2.00 (2H, m), 2.62-2.80 (1H, m), 2.83-3.00 (1H, m), 3.40-3.53 (2H, m), 3.62-3.80 (3H, m), 3.81-4.00 (2H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 5.14 (2H, s), 5.20-5.36 (1H, m), 6.73 (2H, d), 6.90 (2H, d), 7.01 (2H, d), 7.24-7.44 (9H, m), 7.70 (2H, d)

工程 8

4 - [(1S) - 2 - (3-シアノフェノキシ) - 1 - [4 - [(1-ベンジロキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニルメチル] エチル] スルファモイル] フェニルホスホン酸ジエチルの合成

3 - [(2S) - 3 - [4 - [(1-ベンジロキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] - 2 - (4-ヨードベンゼンスルホニルアミノ) プロポキシ] ベンゾニトリル 310 mg (0.42 mmol) に、ホスホン酸ジエチル 0.59 ml (0.46 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパ

ラジウム 24 mg (0.02 mmol)、トリエチルアミン 20 ml を加え、アルゴン存在下、90℃で4時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 139 mg (0.18 mmol) 収率 43%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.34 (6H, t), 1.68–1.83 (2H, m), 1.84–2.00 (2H, m), 2.76–2.94 (2H, m), 3.40–3.53 (2H, m), 3.70–3.81 (3H, m), 3.82–3.95 (2H, m), 4.04–4.25 (4H, m), 4.38–4.52 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.76 (2H, d), 6.92 (2H, d), 6.95–7.05 (3H, m), 7.32–7.39 (5H, m), 7.42–7.51 (1H, m), 7.63–7.71 (1H, m), 7.84 (2H, d), 7.87 (2H, d)

工程 9

4-[(1S)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニルメチル]エチル]スルファモイル]フェニルホスホン酸モノエチル ニトリフルオロ酢酸塩および

4-[(1S)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニルメチル]エチル]スルファモイル]フェニルホスホン酸ジエチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成 4-[(1S)-2-(3-シアノフェノキシ)-1-[4-[(1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニルメチル]エチル]スルファモイル]フェニルホスホン酸ジエチル

139 mg (0.18 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 4.5 ml に溶解し、塩化水素を 30% 含有する (w/v) エタノール 0.5 ml を加えた。

室温で 96 時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣をアンモニアを 10% 含有する (w/v) エタノール溶液 24 ml に溶解して室温で 24 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を 0℃で 20% 臭化水素を含む酢酸 18 ml を加え 1 時間攪拌後、室温に戻して 7 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を

オクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

4-[(1S)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニルメチル]エチル]スルファモイル]フェニルホスホン酸モノエチル ニトリフルオロ酢酸塩収量 29mg (0.03mmol) 収率 19%

MS (ESI, m/z) 579 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.18 (3H, t), 1.68-1.90 (2H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.56-2.70 (1H, m), 2.80-2.92 (1H, m), 3.01-3.21 (2H, m), 3.21-3.36 (2H, m), 3.64-3.76 (1H, m), 3.82 (2H, q), 3.96 (2H, d), 4.53-4.64 (1H, m), 6.80 (2H, d), 7.03 (2H, d), 7.08 (1H, br), 7.22 (1H, br), 7.37 (1H, dd), 7.46 (1H, dd), 7.68 (2H, d), 7.70 (2H, br), 8.21 (1H, dd), 8.38-8.54 (1H, m), 9.00 (2H, br), 9.33 (2H, br)

4-[(1S)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニルメチル]エチル]スルファモイル]フェニルホスホン酸ジエチル ニトリフルオロ酢酸塩 収量 19mg (0.02mmol) 収率 12%

MS (ESI, m/z) 645 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.24 (6H, t), 1.70-1.87 (2H, m), 2.01-2.14 (2H, m), 2.54-2.69 (1H, m), 2.77-2.93 (1H, m), 2.98-3.18 (2H, m), 3.20-3.33 (2H, m), 3.62-3.74 (1H, m), 3.97 (2H, d), 4.04 (4H, dq), 4.53-4.64 (1H, m), 6.80 (2H, d),

7.03 (2H, dd), 7.08 (1H, br), 7.26 (1H, br), 7.37 (1H, dd),
 7.48 (1H, dd) 7.74 (2H, d), 7.76 (2H, br), 8.31 (1H, dd), 8.
 38-8.54 (1H, m), 9.02 (2H, br), 9.27 (2H, br)

実施例 7 2

4-[(1S)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-[4-[(1-アセト
 イミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニルメチル]エチル]スルファモ
 イル]フェニルホスホン酸ジエチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4-[(1S)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-[4-(4-ピペリ
 ジルオキシ)フェニルメチル]エチル]スルファモイル]フェニルホスホン酸ジエ
 チル ニトリフルオロ酢酸塩 19 mg (0.02 mmol) を出発原料とし、実
 施例 4 4 と同様の操作に従って表題化合物を得た。収量 11 mg (0.01 m
 mol) 収率 55%

MS (ESI, m/z) 686 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (6H, t), 1.60-1.84 (2H, m), 1.93-
 2.14 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.54-2.71 (1H, m), 2.78-2.93
 (1H, m), 3.46-3.60 (2H, m), 3.62-3.77 (3H, m), 3.80 (4H,
 q), 3.98 (2H, d), 4.58-4.67 (1H, m), 6.82 (2H, d), 7.05
 (2H, d), 7.08 (1H, br), 7.23 (1H, br), 7.35 (1H, d), 7.47
 (1H, dd) 7.67 (4H, dd), 8.21 (1H, dd), 8.73 (1H, br), 9.08 (
 2H, br), 9.10 (1H, br), 9.33 (2H, br)

実施例 7 3

4-[(1S)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-[4-[(1-アセト
 イミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニルメチル]エチル]スルファモイ
 ル]フェニルホスホン酸モノエチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4-[(1S)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-[4-(4-ピペリ

ジルオキシ) フェニルメチル] エチル] スルファモイル] フェニルホスホン酸モノエチル 29 mg (0.03 mmol) を出発原料とし、実施例 44 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 13 mg (0.01 mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 658 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.24 (3H, t), 1.67–1.85 (2H, m), 1.99–2.15 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.56–2.70 (1H, m), 2.79–2.95 (1H, m), 3.47–3.61 (2H, m), 3.62–3.85 (3H, m), 3.97 (2H, d), 4.03 (2H, q), 4.59–4.71 (1H, m), 6.82 (2H, d), 7.05 (2H, d), 7.09 (1H, br), 7.27 (1H, br), 7.42 (1H, d), 7.48 (1H, dd), 7.73 (2H, d), 7.76 (2H, br), 8.32 (1H, dd), 8.57 (1H, br), 9.06 (2H, br), 9.13 (1H, br), 9.32 (2H, br)

実施例 74

4-[(1S)-2-(3-アミジノフェノキシ)-1-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニルメチル]エチル]スルファモイル]フェニルホスホン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

[(1S)-2-(3-アミジノフェノキシ)-1-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニルメチル]エチル]スルファモイル]フェニルホスホン酸ジエチル ニトリフルオロ酢酸塩 8 mg (0.009 mmol) に濃塩酸 1 ml を加え、130℃で4時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 3 mg (0.004 mmol) 収率 39%

MS (ESI, m/z) 630 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.62–1.83 (2H, m), 1.94–2.12 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.53–2.70 (1H, m), 2.78–2.86 (1H, m), 3.48–3.63 (2H, m), 3.65–3.80 (3H, m), 3.95 (2H, d), 4.58–4.70 (1H, m), 6.82 (2H, d), 7.03 (2H, d), 7.07 (1H, br), 7.22 (1H, br), 7.34 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 7.66 (2H, d), 7.78 (2H, br), 8.16 (1H, d), 8.66 (1H, br), 9.04 (2H, br), 9.09 (1H, br), 9.30 (2H, br)

実施例 7 5

4-[(1S)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-[(4-アミノフェニル)メチル]エチル]スルファモイル]安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

[(1S)-2-ヒドロキシ-1-(4-ヨードベンジル)エチル]カルバミン酸 t-ブチルの合成

氷冷下、メタノール 3 ml に塩化チオニル 0.56 ml (7.73 mmol) を加えた後、L-4-ヨードフェニルアラニン 450 mg (1.56 mmol) を加え 2 時間加熱環流した。溶媒を留去して得られた残留物に N-メチルモルホリン 0.52 ml (4.68 mmol)、ジ-t-ブチルカルボネート 443 mg (2.03 mmol)、ジクロロメタン 10 ml を加え 19 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残留物にメタノール 3 ml、テトラヒドロフラン 3 ml を加え、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 143 mg (3.78 mmol) を加え 17 時間攪拌した。1 規定塩酸に反応液をゆっくりあけ、酢酸エチルで抽出した

。有機層を水、1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 240 mg (0.64 mmol) 収率 41%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.42 (9H, s), 3.48–3.77 (2H, m), 2.59 (2H, d), 3.79–3.91 (2H, m), 4.63–4.78 (1H, m), 6.97 (2H, d), 7.64 (2H, d)

工程 3

[(1S) -2-クロロ-1-(4-ヨードベンジル) エチル] カルバミン酸 t-ブチルの合成 [(1S) -2-ヒドロキシ-1-(4-ヨードベンジル) エチル] カルバミン酸 t-ブチル 360 mg (0.96 mmol) のジクロロメタン 5 ml 中に氷冷下、トリエチルアミン 0.27 ml (1.92 mmol)、メタンスルホンクロライド 165 mg (1.44 mmol) を加え 30 分攪拌後、室温に戻して 15 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後し溶媒を減圧留去して得られた残留物にジメチルホルムアミド 10 ml、塩化リチウム 203 mg (4.8 mmol) を加え 50 °C で 19 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 237 mg (0.60 mmol) 収率 63%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 2.80–2.93 (2H, m), 3.48 (1H, dd), 3.62 (1H, dd), 4.00–4.18 (1H, m), 7.00 (2H, d), 7.63 (2H, d)

工程 3

WO 98/31661

[(1S)-2-(3-シアノフェノキシ)-1-(4-ヨードベンジル)エチル]カルバミン酸t-ブチルの合成

[(1S)-2-クロロ-1-(4-ヨードベンジル)エチル]カルバミン酸t-ブチル237mg (0.60mmol)、ジメチルホルムアミド5mlに、3-シアノフェノール107mg (0.90mmol)、炭酸カリウム165mg (1.2mmol)を加え70℃で19時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。収量 282mg (0.59mmol) 収率 63%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 2.93 (2H, d), 3.84-3.94 (2H, m), 4.73-4.89 (1H, m), 6.94 (2H, d), 7.09 (2H, d), 7.13 (1H, d), 7.38 (1H, dd), 7.60 (2H, d)

工程4

4-[(1S)-2-(3-シアノフェノキシ)-1-(4-ヨードベンジル)エチル]スルファモイル]安息香酸t-ブチルの合成

[(1S)-2-(3-シアノフェノキシ)-1-(4-ヨードベンジル)エチル]カルバミン酸t-ブチル117mg (0.24mmol)を4規定塩化水素のジオキサン溶液1.3ml、ジオキサン0.63mlに溶解し、3時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をジメチルホルムアミド5mlに溶解させ、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン0.13ml (0.73mmol)、4-クロロスルホニル安息香酸t-ブチル135mg (0.49mmol)を加え30分攪拌した。室温に戻して19時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルにて抽出した。(なお4-クロロスルホニル安息香酸t-ブチルはクロロスルホニル安息香酸、イソブテン、濃硫酸を用いてジクロロメタン中で反応させ常法に従って処理して得た)。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、溶媒を留去

して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 50 mg (0.08 mmol) 収率 33%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.63 (9H, s), 2.71–2.82 (1H, m), 2.86–2.99 (1H, m), 5.15–5.28 (1H, m), 7.07 (2H, br), 7.20 (2H, d), 7.27 (1H, dd), 7.34 (1H, dd), 7.45 (2H, d), 7.69 (2H, d), 7.98 (2H, d)

工程 5

4-[(1S)-2-(3-シアノフェノキシ)-1-(4-シアノベンジル)エチル]スルファモイル]安息香酸t-ブチルの合成

4-[(1S)-2-(3-シアノフェノキシ)-1-(4-ヨードベンジル)エチル]スルファモイル]安息香酸t-ブチル 50 mg (0.08 mmol) をN-メチル-2-ピロリドン 0.5 ml に溶解させ、シアン化銅(I) 11 mg (0.01 mmol) を加え、アルゴン存在下、130℃で7時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 21 mg (0.04 mmol) 収率 33%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.63 (9H, s), 2.82–3.10 (1H, m), 3.90 (2H, br), 5.06–5.13 (1H, m), 7.01 (2H, br), 7.15 (2H, d), 7.28 (1H, dd), 7.37 (1H, dd), 7.47 (2H, d), 7.74 (2H, d), 7.98 (2H, d)

工程 6

4-[(1S)-2-(3-アミジノフェノキシ)-1-[(4-アミジノフェニル)メチル]エチル]スルファモイル]安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4-[(1S)-2-(3-シアノフェノキシ)-1-(4-シアノベンジル

）エチル] スルファモイル] 安息香酸 t-ブチル 21 mg (0.04 mmol)

を出発原料とし、同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 3 mg (0.004 mmol) 収率 10%

MS (ESI, m/z) 496 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.42–2.60 (1H, m), 2.72–2.84 (1H, m), 3.48–3.61 (1H, m), 3.77 (2H, dd), 6.88 (2H, dd), 7.01 (1H, br), 7.08 (2H, d), 7.12 (1H, dd), 7.23 (1H, t), 7.33 (2H, d), 7.38 (1H, br), 7.60 (2H, d), 8.08–8.15 (1H, m), 8.63 (2H, br), 8.73 (1H, br), 8.93 (2H, br), 9.02 (2H, br)

実施例 7 6

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -N-ベンジル-4- [(ピペリジン-4-イル) オキシ] ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] -4- (1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ) ベンズアミドの合成

4- (1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ) 安息香酸 211.2 mg (0.65 mmol)、3- (2-アミノエトキシ) ベンゾニトリル塩酸塩 129.2 mg (0.65 mmol) を出発原料とし、実施例 1 工程 4 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 167 mg (0.36 mmol) 収率 55%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.90 (2H, dt), 4.20 (2H, t), 4.55 (1H, m), 6.45 (1H, t), 6.94 (2H, d), 7.15 (1H, d), 7.17 (1H, s), 7.26 (1H, d), 7.38 (1H, t), 6.74 (2H, d)

工程 2

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] -N-ベンジル-4- (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) オキシベンズアミドの合成

水素化ナトリウム (油性 60%) 236 mg (5.91 mmol) をジメチルホルムアミド中氷冷下攪拌した。N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] -4- (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) オキシベンズアミド 2.67 g (5.91 mmol) を少量のジメチルホルムアミドに溶解して加えた。水素の発生が終わった後にベンジルブロミド 1.4 ml (11.8 mmol) を加えた後、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後に 1 規定塩化水素を加え酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシ

リカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.85 g (5.26 mmol) 収率 89%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 1.72–1.80 (2H, m), 1.85–1.93 (2H, m), 3.23–3.38 (2H, m), 3.60–3.70 (2H, m), 3.72–3.81 (2H, m), 4.15–4.22 (2H, m), 4.47–4.50 (1H, m), 4.77 (2H, brs), 6.88 (1H, d), 7.09 (1H, m), 7.25 (1H, brs), 7.26–7.50 (7H, m), 7.58 (1H, d), 7.68 (1H, t), 8.01 (1H, s)

工程 3

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-N-ベンジル-4-[(ピペリジン-4-イル)オキシ]ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-N-ベンジル-4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)オキシベンズアミド 2.85 g (5.26 mmol) を 4 規定塩化水素を含むジオキササン 5 ml 中攪拌し、そこへ塩化水素を 30% 含む (w/v) エタノール 5 ml を加えて室温で 5 日間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣をアンモニアを 10% 含有する (w/v) エタノール溶液 15 ml に溶解して室温で 1 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v)、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 1.25 g (1.78 mmol) 収率 34%

MS (ESI, m/z) 473 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.79–1.83 (2H, m), 2.05–2.11 (2H, m), 3.06–3.11 (2H, m), 3.22–3.27 (2H, m), 3.63–3.68 (2H, m)

, 4.15–4.29 (2H, m), 4.69–4.77 (3H, m), 7.04 (2H, d), 7.20
–7.60 (10H, m), 7.50 (1H, t), 8.60 (2H, brs), 9.26 (4H, d
)

実施例 77

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-N-ベンジル-4-(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)オキシベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-N-ベンジル-4-[(ピペリジン-4-イル)オキシ]ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩 180 mg (0.257 mmol)、トリエチルアミン 0.12 ml (0.848 mmol) をピリジン 1 ml 中氷冷下攪拌し、そこへアセチルクロライド 0.02 ml (0.283 mmol) をゆっくりと加え 3 日間攪拌した。室温に戻した後、溶媒を留去し、得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 73.5 mg (0.12 mmol) 収率 46%

MS (ESI, m/z) 515 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.41–1.62 (2H, m), 1.85–2.00 (2H, m),
2.01 (3H, s), 3.23 (2H, dt), 3.60–3.65 (2H, m), 3.80–3.90
(1H, m), 4.20–4.30 (2H, m), 4.60–4.70 (2H, m), 4.75 (2H,
brs), 7.03 (2H, d), 7.20–7.43 (10H, m), 7.52 (1H, t), 9.
21 (4H, d)

実施例 78

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-N-ベンジル-4-[1-(

アミノアセチル) -ピペリジン-4-イル] オキシベンズアミド ニトリフルオ
ロ酢酸塩の合成

N-tert-ブトキシカルボニルグリシン 40 mg (0.314 mmol) をジメチルホルムアミド中攪拌し、氷冷下トリエチルアミン 0.1 ml (0.69 mmol)、クロロ蟻酸エチル 0.03 ml (0.314 mmol) を加え 5 分間攪拌した後、N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-N-ベンジル-4-[(ピペリジン-4-イル)オキシ]ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩 220 mg (0.314 mmol) を加えた。室温に戻して 4 時間攪拌した後、溶媒を留去して粗製物を得た。この粗製物を 4 規定塩化水素を含むジオキサン 0.5 ml 中 28 時間室温で攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 61.6 mg (0.0813 mmol) 収率 26%

MS (ESI, m/z) 530 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.50-1.70 (2H, m), 1.91-2.10 (2H, m), 3.05-3.10 (1H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.52-3.70 (3H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.23 (2H, m), 4.72 (2H, brs), 7.05 (2H, d), 7.20-7.52 (10H, m), 7.53 (1H, t), 8.03 (3H, brs), 9.28 (4H, d)

実施例 79

3-[4-アミノ-2-[2-[4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジ
ルオキシ)ベンゾイルアミノ]エトキシ]フェニル]-2-オキソプロピオン酸

ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸の合成

3-ヒドロキシ安息香酸 30.0 g (217 mmol) を酢酸 200 ml に溶解し、一塩化ヨウ素 53.0 g (326 mmol) を室温で加えた。45℃で15時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣を1%チオ硫酸ナトリウム水溶液 500 ml で2回、水 500 ml で2回洗浄し、80℃で減圧乾固させることで、表題化合物を得た。

収量 17.2 g (65.2 mmol) 収率 30%

MS (FAB, m/z) 265 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.13 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.80 (1H, d)

工程 2

3-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾニトリルの合成

3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸 22.3 g (89.7 mmol) をテトラヒドロフラン 300 ml に溶解したものにクロロギ酸エチル 19.7 ml (206 mmol)、トリエチルアミン 28.7 ml (206 mmol) を0℃で加えた。15分攪拌後、生成したトリエチルアミン塩酸塩を濾別し、アンモニアをバブリングして得られたテトラヒドロフラン溶液 300 ml に、濾液を0℃で加えた。室温で10時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をジオキサン 450 ml に溶解し無水トリフルオロメタンスルホン酸 17.4 ml (117 mmol)、ピリジン 21.8 ml (269 mmol) を0℃で加えた。室温で18時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をクロロホルムを抽出溶媒とし常法に従って処理し油状残渣を得た。得られた残留物をテトラヒドロフラン：メタノール (1:1) 180 ml に溶解したものに1規定水酸化ナトリウム水溶液 90 ml (90.0 mmol) を室温で加えた。そのまま4時間攪拌後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をジクロロメタンで洗浄した。続いて、1規定塩化

水素で酸性とし酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 9.29 g (37.9 mmol) 収率 42%

MS (FAB, m/z) 246 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) δ 5.63 (1H, br), 6.96 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 7.79 (1H, d)

工程 3

3-(2-アミノエトキシ)-4-ヨードベンゾニトリル塩酸塩の合成

3-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾニトリル、t-ブチル(2-クロロエチル)カルバマートを出発原料とし、実施例1の工程2及び工程3と同様の操作に従い表題化合物を得た。なおt-ブチル(2-クロロエチル)カルバマートは2-クロロエチルアミン塩酸塩を用いて実施例1工程1と同様にして得た。

工程 4

N-[2-(5-シアノ-2-ヨードフェノキシ)エチル]-4-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンズアミドの合成

3-(2-アミノエトキシ)-4-ヨードベンゾニトリル 塩酸塩 2.28 g (7.03 mmol)、4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]安息香酸 2.90 g (9.02 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン 11.1 g (85.9 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 3.02 g (15.8 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン 0.62 g (5.07 mmol) をジメチルホルムアミド 80 ml に溶解し、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.72 g (4.60 mmol) 収率 65.4%

H-NMR (CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 1.62-1.82 (2H, m), 1.89-2.

00 (2H, m), 3.30–3.40 (2H, m), 3.62–3.78 (2H, m), 3.95 (2H, dt), 4.22 (2H, t), 4.55 (1H, m), 6.64 (1H, t), 6.94 (2H, d), 7.01 (1H, d), 7.03 (1H, dd), 7.78 (2H, d), 7.89 (1H, d)

工程 5

2-アセチルアミノ-3-[4-シアノ-2-[2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ]エトキシ]フェニル]アクリル酸メチルの合成

N-[2-(5-シアノ-2-ヨードフェノキシ)エチル]-4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンズアミド 2.72 g (4.60 mmol)、2-アセトアミノアクリル酸メチル 1.32 g (9.22 mmol) をアセトニトリル 80 ml に溶解し、酢酸パラジウム (II) 272 mg (1.21 mmol)、トリ-tert-ブチルホスフィン 630 mg (2.07 mmol)、トリブチルアミン 1.71 g (9.23 mmol) を加え 3 日加熱環流した。溶媒を留去し、酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.12 g (1.85 mmol) 収率 40.2%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 1.65–1.80 (2H, m), 1.85–2.00 (2H, m), 2.02 (3H, s), 3.30–3.40 (2H, m), 3.60–3.75 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.35 (2H, t), 4.55 (1H, m), 6.82 (2H, d), 6.99 (1H, t), 7.18–7.22 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.69 (2H, d), 7.87 (1H, d)

工程 6

3-[4-アミジノ-2-[2-[4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ]エトキシ]フェニル]-2-オキソプロピオン酸

ニトリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセチルアミノ-3-[4-シアノ-3-[2-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ]エトキシ]フェニル]アクリル酸メチル 1.12 g (1.85 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 50 ml に溶解し、エタノール 5 ml を加え室温で 10 日撹拌した。溶媒を留去し得られた残渣をアンモニアを 20% 含有する (w/v) エタノール溶液 80 ml に溶解し、室温で 4 日撹拌した。溶媒を留去し、得られた残留物を、エチルアセトイミダート塩酸塩 2.23 g (18.0 mmol)、トリエチルアミン 16.0 g (158 mmol) をエタノール 100 ml に溶解し、30℃で 4 日撹拌した。溶媒を留去し得られた粗製物をトリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒 (4:1) 50 ml に溶解しオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤 (LiChroprep RP-18 37 x 440 mm) とする逆相中圧分取クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出した。凍結乾燥により溶媒を除いて得た残渣を 6 規定塩酸 50 ml に溶解し 80℃で 2 時間撹拌した。溶媒を留去し得られた粗製物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 123 mg (0.167 mmol) 収率 9.0%

MS (ESI, m/z) 510 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.65–1.85 (2H, m),

2.02–2.19 (2H, m), 2.25 (3H, s), 3.58–3.82 (6H, m), 4.23 (2H, s, keto form), 4.30 (2H, t), 4.79 (1H, m), 6.80 (1H, s, enol form), 7.07 (2H, d), 7.38–7.47 (2H, m), 7.83 (2H, d), 8.33 (1H, d), 8.55–8.67 (2H, m), 9.05

-9.34 (5H, br), 9.75 (1H, br, enol form)

実施例 80

3-[4-アミノ-2-[2-[4-(ジメチルカルバモイル)ベンゾイルアミノ]エトキシ]フェニル]-2-オキソプロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N-[2-(2-ヨード-5-シアノフェノキシ)エチル]-4-(N,N-ジメチルカルバモイル)ベンズアミドの合成

4-ジメチルカルバモイル安息香酸 600 mg (3.1 mmol)、トリエチルアミン 1.25 g をジメチルホルムアミド中撹拌した。そこへ氷冷下クロロ酢酸エチル 336 mg (3.1 mmol) を加え 5 分撹拌した後、3-(2-アミノエトキシ)-4-ヨードベンゾニトリル塩酸塩を加えた。室温に戻し 2 時間撹拌後、1 規定塩酸を加えて酢酸エチル抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して得られた残留物を酢酸エチルで洗浄し、表題化合物を得た。またこの洗液の溶媒留去後の残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) で精製することによりさらに表題化合物を得た。

収量 計 983 mg (2.1 mmol) 収率 68%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.87 (3H, br), 3.00 (3H, br), 3.65 (2H, dt), 4.27 (2H, t), 7.17 (1H, d), 7.47 (2H, d), 7.52 (1H, s), 7.88 (2H, d), 7.98 (1H, d), 8.67 (1H, br)

工程 2

2-アセチルアミノ-3-[4-シアノ-2-[2-[4-(ジメチルカルバモ

イル) ベンゾイルアミノ] エトキシ] フェニル] アクリル酸メチルの合成

[2 - (2 - ヨード - 5 - シアノフェノキシ) エチル] - 4 - (N、N - ジメチルカルバモイル) ベンズアミド 968 mg (2.09 mmol)、2 - (アセチルアミノ) アクリル酸メチル 600 mg (4.18 mmol)、酢酸パラジウム(II) 93 mg (0.38 mmol)、トリ - o - トリルホスフィン 548 mg (1.8 mmol)、トリブチルアミン 775 mg (4.18 mmol) をアセトニトリル中 2 日間加熱還流した。溶媒を留去し、メタノールを加えてセライト濾過をした後、溶媒を留去した。残留物に 1 規定塩酸を加えて酢酸エチル抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル - メタノール) で精製することによりさらに表題化合物を得た。

収量 62.9 mg (1.3 mmol) 収率 62%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.95 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.60-3.70 (5H, m), 4.30 (2H, t), 7.21 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.47 (2H, d), 7.63 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.87 (2H, d), 8.75 (1H, t), 9.65 (1H, s)

工程 3

3 - [4 - アミジノ - 2 - [2 - [4 - (ジメチルカルバモイル) ベンゾイルアミノ] エトキシ] フェニル] - 2 - オキソ - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

2 - アセチルアミノ - 3 - [4 - シアノ - 2 - [2 - [4 - (ジメチルカルバモイル) ベンゾイルアミノ] エトキシ] フェニル] アクリル酸メチル 620 mg (1.3 mmol) に 4 規定塩酸ジオキササン 5 ml、エタノール 1 ml を加え 96 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残留物をアンモニアを 10% 含有する (w/v) エタノール溶液 10 ml に溶解して 24 時間攪拌した。溶媒を減

圧留去して得られた残留物を6規定塩酸5mlに溶解し80℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。収量 46mg (0.08mmol) 収率 6%

MS (ESI, m/z) 441 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.90 (3H, br), 3.00 (3H, br), 3.70 (2H, dt), 4.28 (2H, t), 4.23 (2H, s, keto form) 6.85 (1H, s, enol form) 7.35–7.50 (4H, m), 7.88 (2H, d), 8.33 (1H, d), 8.83 (1H, t), 9.00 (2H, br), 9.25 (2H, Br), 9.75 (1H, enol, s)

実施例 81

3-[4-アミジノ-2-[2-[4-(4-ピペリジルメチル)ベンゾイルアミノ]エトキシ]フェニル]-2-オキソプロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

2-アセチルアミノ-3-[4-シアノ-2-[2-[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)メチル]ベンゾイルアミノ]エトキシ]フェニル]-アクリル酸メチルの合成 4-[(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)メチル]安息香酸メチル 600mg (1.80mmol) に1規定水酸化ナトリウム4ml、エタノール6mlを加え、18時間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物にジクロロメタン10mlに溶解させ、トリエチルアミン1.25ml (9.06mmol)、1-(3-ジメチルア

ミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 378 mg (1.98 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 267 mg (1.98 mmol)、3 - (2 - アミノエトキシ) - 4 - ヨードベンゾニトリル塩酸塩 202 mg (1.02 mmol) を加え、20 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をアセトニトリル 10 ml に溶解させ、メチル - 2 - アセタミドアクリレート 478 mg (3.34 mmol)、酢酸パラジウム (II) 41 mg (0.17 mmol)、トリス (2 - メチルフェニル) ホスフィン 355 mg (1.17 mmol)、トリブチルアミン 618 mg (3.34 mmol) を加え 18 時間加熱還流した。溶媒留去後、反応液を水に希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 530 mg (0.85 mmol) 収率 51%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.04-1.17 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.58-1.77 (3H, m), 1.98 (3H, s), 2.54 (2H, d), 2.73-2.89 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.89 (2H, dt), 3.96-4.08 (2H, m), 4.31 (2H, t), 6.95-7.03 (1H, m), 7.11 (2H, d), 7.12-7.19 (2H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.43 (1H, br), 7.63 (2H, d)

工程 2

3 - [4 - アミジノ - 2 - [2 - [4 - (4 - ピペリジルメチル) ベンゾイルアミノ] エトキシ] フェニル] - 2 - オキソ - プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセチルアミノ-3-[4-シアノ-2-[2-[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)メチル]ベンゾイルアミノ]エトキシ]フェニル]アクリル酸メチル 530 mg (0.85 mmol) を出発原料として、実施例 80 の工程 3 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 150 mg (0.22 mmol) 収率 25%

MS (ESI, *m/z*) 467 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.23-1.40 (2H, m), 1.62-1.73 (2H, m), 1.76-1.90 (1H, m), 2.59 (2H, d), 2.72-2.91 (2H, m), 3.17-3.30 (2H, m), 3.68 (2H, dt), 4.21 (2H, s, keto form), 4.29 (2H, t), 6.82 (1H, s, enol form), 7.27 (2H, d), 7.34-7.49 (2H, m), 7.80 (2H, d), 8.34 (1H, d), 8.66-8.74 (1H, m), 9.12 (2H, br), 9.25 (2H, br), 9.78 (1H, br, enol form)

実施例 82

3-[4-アミジノ-2-[2-[4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾイルアミノ]エトキシ]フェニル]-2-オキソ-プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

2-アセチルアミノ-3-[4-シアノ-2-[2-[4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾイルアミノ]エトキシ]フェニル]アクリル酸メチルの合成

4-(ピロリジン-1-イル)安息香酸 400 mg (2.09 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解させ、トリエチルアミン 1.25 ml (9.06 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 439 mg (2.30 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 310 mg (2.30 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)-4-ヨードベンゾニトリル塩酸塩 636 mg (2.09 mmol) を加え、19 時間攪拌した。反

応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をアセトニトリル 15 ml に溶解させ、メチル-2-アセタミドアクリレート 503 mg (3.51 mmol)、酢酸パラジウム (II) 43 mg (0.18 mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン 375 mg (1.23 mmol)、トリブチルアミン 649 mg (3.51 mmol) を加え 18 時間加熱還流した。溶媒留去後、反応液を水に希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 650 mg (1.37 mmol) 収率 78%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.92–2.10 (7H, m), 3.11–3.28 (3H, m), 3.74–3.83 (5H, m), 4.24 (2H, t), 6.45 (2H, d), 6.65–6.73 (1H, m), 7.18 (1H, d), 7.24 (1H, br), 7.31–7.42 (2H, m), 7.61 (2H, d)

工程 2

3- [4-アミジノ-2- [2- [4- (ピロリジン-1-イル) ベンゾイルアミノ] エトキシ] フェニル] -2-オキソ-プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセチルアミノ-3- [4-シアノ-2- [2- [4- (ピロリジン-1-イル) ベンゾイルアミノ] エトキシ] フェニル] アクリル酸メチル 650 mg (1.37 mmol) を実施例 80 工程 3 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 130 mg (0.24 mmol) 収率 17%

MS (ESI, m/z) 439 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.88–2.04 (4H, m), 3.23–3.35 (4H, m),
3.67 (2H, dt), 4.21 (2H, s, keto form), 4.23 (2H, t), 6.52 (2H, d),
6.82 (1H, s, enol form), 7.31–7.52 (2H, m), 7.72 (2H, d), 8.27–8.39 (
2H, m), 9.00 (2H, br), 9.26 (2H, br), 9.78 (1H, br, enol form)

実施例 8 3

(4 S) – 4 – (4 – アミジノベンゾイルアミノ) – 5 – (3 – アミジノフェノ
キシ) ペンタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩および

(4 S) – 4 – (4 – アミジノベンゾイルアミノ) – 5 – (3 – アミジノフェ
ノキシ) ペンタン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

(4 S) – 4 – t – ブトキシカルボニルアミノ – 5 – (3 – シアノフェノキシ)
ペンタン酸ベンジルの合成

N – t – ブトキシカルボニル – L – グルタミン酸 – γ – ベンジルエステル 6.
75 g (20.0 mmol) を出発原料とし実施例 5 1 工程 1 と同様の操作に従
い表題化合物を得た。

収量 6.90 g (16.3 mmol) 収率 81%

H-NMR (CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 1.69 (2H, br), 2.02 (2H, br
) , 3.98 (2H, br), 4.83 (1H, br), 5.11 (2H, s), 7.04–7.16 (
4H, m), 7.24–7.40 (5H, m)

工程 2

(4 S) – 4 – (4 – シアノベンゾイルアミノ) – 5 – (3 – シアノフェノキシ)
) ペンタン酸ベンジルの合成

(4 S) – 4 – t – ブトキシカルボニルアミノ – 5 – (3 – シアノフェノキシ)
) ペンタン酸ベンジル 6.90 g (16.3 mmol) を出発原料とし、実施例
5 1 工程 2 と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 3. 5 6 g (7. 8 5 mm o l) 収率 4 8 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.10–2.28 (2H, m), 2.54 (1H, ddd), 2.69 (1H, ddd), 4.10 (1H, dd), 4.18 (1H, dd), 4.48 (1H, br), 5.12 (2H, s), 7.00 (1H, br), 7.14–7.19 (2H, m), 7.24–7.41 (7H, m), 7.72 (2H, d), 7.87 (2H, d)

工程 3

(4 S) – 4 – (4 – アミジノベンゾイルアミノ) – 5 – (3 – アミジノフェノキシ) ペンタン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(4 S) – 4 – (4 – シアノベンゾイルアミノ) – 5 – (3 – シアノフェノキシ) ペンタン酸ベンジル 3. 5 6 g (7. 8 5 mm o l) を出発原料とし、実施例 5 1 工程 3 と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 2. 1 9 g (3. 3 5 mm o l) 収率 4 3 %

MS (ESI, m/z) 426 (MH⁺)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.15 (3H, t), 1.88–1.98 (1H, m), 2.01–2.11 (1H, m), 2.45 (2H, ddd), 4.03 (2H, q), 4.11 (1H, dd), 4.19 (1H, dd), 4.38 (1H, br), 7.34 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.54 (1H, dd), 7.91 (2H, d), 8.05 (2H, d), 8.66 (1H, d), 9.17 (2H, s), 9.29 (4H, s), 9.42 (2H, s)

工程 4

(4 S) – 4 – (4 – アミジノベンゾイルアミノ) – 5 – (3 – アミジノフェノキシ) ペンタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(4 S) – 4 – (4 – アミジノベンゾイルアミノ) – 5 – (3 – アミジノフェノキシ) ペンタン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩 1. 5 7 g (2. 4 0 mm o l) を出発原料とし、実施例 5 1 工程 4 と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 424 mg (0.677 mmol) 収率 28%

MS (ESI, m/z) 398 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.84–1.96 (1H, m), 1.98–2.10 (1H, m), 2.37 (2H, ddd), 4.11 (1H, dd), 4.20 (1H, dd), 4.38 (1H, br), 7.33 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.91 (2H, d), 8.05 (2H, d), 8.65 (1H, d), 9.18 (2H, s), 9.26 (2H, s), 9.29 (2H, s), 9.41 (2H, s)

実施例 84

(4R)-4-(4-カルバモイルベンゾイルアミノ)-5-(3-アミノフェノキシ)ペンタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

(4R)-4-t-ブトキシカルボニルアミノ-5-(3-シアノフェノキシ)ペンタン酸ベンジルの合成

N-t-ブトキシカルボニル-D-グルタミン酸-γ-ベンジルエステル 3.37 g (10.0 mmol) を出発原料とし、実施例 51 工程 1 と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 3.20 g (7.54 mmol) 収率 75%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 1.69 (2H, br), 2.02 (2H, br), 3.98 (2H, br), 4.83 (1H, br), 5.11 (2H, s), 7.04–7.16 (4H, m), 7.24–7.40 (5H, m)

工程 2

(4R)-4-(4-シアノベンゾイルアミノ)-5-(3-シアノフェノキシ)ペンタン酸ベンジルの合成

(4R)-4-t-ブトキシカルボニルアミノ-5-(3-シアノフェノキシ)

) ペンタン酸ベンジル 3.20 g (7.54 mmol) を出発原料とし、実施例 51 工程 2 と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 2.16 g (4.76 mmol) 収率 63%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.10–2.28 (2H, m), 2.54 (1H, ddd), 2.69

(1H, ddd), 4.10 (1H, dd), 4.18 (1H, dd), 4.48 (1H, br), 5.

12 (2H, s), 7.00 (1H, br), 7.14–7.19 (2H, m), 7.24–7.41 (

7H, m), 7.72 (2H, d), 7.87 (2H, d)

工程 3

(4R)-4-(4-カルバモイルベンゾイルアミノ)-5-(3-アミノフェノキシ)ペンタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(4R)-4-(4-シアノベンゾイルアミノ)-5-(3-シアノフェノキシ)ペンタン酸ベンジルを出発原料とし、実施例 60 工程 2 と同様の操作に従い表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 399 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.90 (1H, br), 2.01 (1H, br), 2.36 (2H,

br), 4.08 (1H, dd), 4.17 (1H, dd), 4.36 (1H, br), 7.35 (1H,

d), 7.39 (1H, d), 7.41 (1H, s), 7.53 (1H, t), 7.92 (2H,

d), 7.96 (2H, d), 8.08 (2H, br), 8.50 (1H, d), 9.14 (2H,

br), 9.27 (2H, br)

実施例 85

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-N-ベンジル-4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イル)オキシベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-N-ベンジル-4-(ピペリジン-4-イル)オキシベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩 230 mg (0

3.4 mmol) をエタノール 3 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.25 ml (1.74 mmol)、エチル アセトイミダート塩酸塩 87 mg (0.71 mmol) を加え室温で 6 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 196 mg (0.269 mmol) 収率 81%

MS (ESI, m/z) 473 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.65–1.80 (2H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.52 (2H, t), 3.57–3.80 (3H, m), 4.12–4.30 (2H, m), 4.60–4.80 (4H, m), 7.01 (2H, d), 7.20–7.40 (10H, m), 7.50 (1H, t), 8.62 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.32 (4H, brs)

実施例 86

N-[(1R)-1-ベンジル-2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(ピロリジン-1-イル)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

D-フェニルアラニンメチルエステル 塩酸塩を実施例 71 工程 2 と同様にして (2R)-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸メチルを得た。これを実施例 71 工程 4 と同様にして (1R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシアチルカルバミン酸 t-ブチルとし、実施例 71 工程 5、工程 6 と同様にして (1R)-1-ベンジル-2-(3-シアノフェノキシ)エチルカルバミン酸 t-ブチルを得た。この (1R)-1-ベンジル-2-(3-シアノフェノキシ)エチルカルバミン酸 t-ブチル 1.55 g (4.40 mmol) を用い実施例 59 と同様の操作を行い表題化合物を得た。

収量 568 mg (1.02 mmol) 収率 23.2%

MS (ESI, m/z) 443 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.82–2.01 (4H, m), 2.92–3.10 (2H, m), 3.18–3.37 (4H, m), 4.05 (1H, dd), 4.19 (1H, dd), 4.42–4.57 (1H, m), 6.53 (2H, d), 7.15–7.42 (8H, m), 7.55 (1H, dd), 7.67 (2H, d), 8.08 (1H, d), 9.22 (2H, brs), 9.27 (2H, brs)

実施例 87

N-[(1R)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-(4-ヒドロキシベンジル)エチル]-4-アミノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

(2R)-2-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-2-[4-(エトキシカルボニルオキシ)ベンジル]エタノールの合成

D-チロシン 3.5 g (19.3 mmol) を出発原料とし、ジ-t-ブチルジカーボネートにより t-ブトキシカルボニル化して (2R)-2-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-[4-ヒドロキシフェニル]プロピオン酸とした後、クロロ蟻酸エチル、ジイソプロピルエチルアミンを用いて混合酸無水物としたのち水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元して表題化合物を得た。収量 5.72 g

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.38 (3H, t), 1.42 (9H, s), 2.83 (2H, d), 3.58 (1H, dd), 3.65 (1H, dd), 3.78–3.88 (1H, m), 4.28 (2H, q), 4.73 (1H, d), 7.11 (2H, d), 7.22 (2H, d)

工程 2

N-[(1R)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-(4-ヒドロキシベンジル)エチル]-4-アミノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 で得られた粗製物 (2R)-2-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-

2 - [4 - (エトキシカルボニルオキシ) ベンジル] エタノール 5.72 g を用い実施例 7 1 工程 5、工程 6 と同様の操作を行い (1 R) - 1 - [4 - (エトキシカルボニルオキシ) ベンジル] - 2 - (3 - シアノフェノキシ) エチルカルバミン酸 t - ブチルを得た。これを実施例 5 1 工程 2 と同様にし続いて実施例 1 工程 6 と同様にして表題化合物を得た。

収量 16.5 mg

MS (ESI, m/z) 432 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.83 (1H, dd), 2.97 (1H, dd), 4.10-4.23 (2H, m), 4.43-4.57 (1H, m), 6.63 (2H, d), 7.10 (2H, d), 7.28 (1H, dd), 7.36-7.41 (2H, m), 7.58 (1H, dd), 7.90 (2H, d), 8.01 (2H, d), 8.75 (1H, d), 9.25 (2H, s), 9.31 (2H, s), 9.38 (2H, s), 9.41 (2H, s)

実施例 8 8

N - [(1 R) - 1 - (4 - ヨードベンジル) - 2 - (3 - アミジノフェノキシ) エチル] - 4 - アミジノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩および

4 - [(2 R) - 2 - (4 - アミジノベンゾイルアミノ) - 3 - (3 - アミジノフェノキシ) プロピル] 安息香酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

D - 4 - ヨードフェニルアラニンの合成

D - フェニルアラニン 20 g (121 mmol)、濃硫酸 14.5 ml、酢酸 110 ml 中によう素 12.3 g (48 mmol)、よう素酸ナトリウム 5.1 g (24 mmol) を加え 24 時間攪拌した。冷却後、過よう素酸ナトリウム 0.5 g を加え、35℃で溶媒を減圧留去した。水を加えジクロロメタンにて 2 回洗浄した。水槽を 1 規定水酸化ナトリウムで中和し、冷却後、沈殿を濾過し水、エタノールで洗浄し、粗製物を得た。

収量 30 g (103 mmol) 収率 85%

工程 2

(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ヨードフェニル)プロピオン酸メチルの合成

氷冷下、メタノール 3 ml に塩化チオニル 17 ml (230 mmol) を加えた後、D-4-ヨードフェニルアラニン 22.2 g (76.3 mmol) を加え 2 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残留物にN-メチルモルホリン 15 ml (137 mmol)、ジ-tert-ブチルカルボネート 12 g (55 mmol)、ジクロロメタン 100 ml を加え 19 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 12.2 g (35.8 mmol) 収率 47%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.42 (9H, s), 2.83-3.18 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.43-4.60 (2H, m), 4.84-5.06 (1H, m), 6.85 (2H, d), 7.60 (2H, d)

工程 3

[(1R)-2-クロロ-1-(4-ヨードベンジル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルの合成 (2R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ヨードフェニル)プロピオン酸メチル 6.2 g (18 mmol) にメタノール 25 ml、テトラヒドロフラン 25 ml を加え、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 3.44 g (91 mmol) を加え 17 時間攪拌した。1 規定塩酸に反応液をゆっくりあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物にジクロロメタン 50 ml を加え、氷冷下、トリエチルアミン 5

0.2 ml (3.6 mmol)、メタンスルホンクロライド 3.09 g (27 mmol) を加え 30 分攪拌後、室温に戻して 15 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残留物にジメチルホルムアミド 40 ml、塩化リチウム 3.85 g (91 mmol) を加え 50 °C で 19 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 3.4 g (8.6 mmol) 収率 47%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 2.80–2.93 (2H, m), 3.48 (1H, dd), 3.62 (1H, dd), 4.00–4.18 (1H, m), 7.00 (2H, d), 7.63 (2H, d)

工程 4

[(1R) - 2 - (3 - シアノフェノキシ) - 1 - (4 - ヨードベンジル) エチル] カルバミン酸 t - ブチルの合成

[(1R) - 2 - クロロ - 1 - (4 - ヨードベンジル) エチル] カルバミン酸 t - ブチル 1.6 g (0.60 mmol)、ジメチルホルムアミド 25 ml に、3 - シアノフェノール 724 mg (6.08 mmol)、炭酸カリウム 1.12 g (8.1 mmol) を加え 70 °C で 55 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。収量 1.44 g (3.01 mmol) 収率 74%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 2.93 (2H, d), 3.84–3.94 (2H, m), 4.73–4.89 (1H, m), 6.94 (2H, d), 7.09 (2H, d), 7.

13 (1H, d), 7.38 (1H, dd), 7.60 (2H, d)

工程 5

N-[(1R)-2-(3-シアノフェノキシ)-1-(4-ヨードベンジル)エチル]-4-シアノベンズアミドの合成

[(1R)-2-(3-シアノフェノキシ)-1-(4-ヨードベンジル)エチル]カルバミン酸t-ブチル 1.44 g (3.01 mmol) を4規定塩酸ジオキサン 5 ml、ジオキサン 2.5 ml に溶解させ、15時間攪拌した。溶媒を減圧留去し残留物をジクロロメタン 10 ml に溶解させ、4-シアノ安息香酸 488 mg (3.3 mmol)、トリエチルアミン 1.3 ml (9.3 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 633 mg (1.5 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 445 mg (3.3 mmol) を加え、16時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 1.51 g (3.00 mmol) 収率 99%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.03-3.17 (2H, m), 3.97-4.18 (2H, m), 4.62-4.77 (1H, m), 7.00 (2H, d), 7.18 (2H, dd), 7.30 (1H, dd), 7.41 (1H, dd), 7.61 (2H, d), 7.77 (2H, d), 7.83 (2H, d)

工程 6

N-[(1R)-1-(4-ヨードベンジル)-2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-4-アミジノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩および

4-[(2R)-2-(4-アミジノベンゾイルアミノ)-3-(3-アミジノフェノキシ)プロピル]安息香酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[(1R)-2-(3-シアノフェノキシ)-1-(4-ヨードベンジル)エチル]-4-シアノベンズアミドを出発原料とし実施例39工程1と同様にし
てカルボニル化を行った後、実施例1工程6と同様にして表題化合物を得た。

4-アミノ-N-[(2R)-(3-アミノフェノキシ)-1-(ヨードベンジル)エチル]ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩

収量 8 mg (0.015 mmol) 収率 1%

MS (ESI, m/z) 543 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.86-3.12 (2H, m), 4.13-4.27 (2H, m),
4.48-4.62 (1H, m), 7.12 (2H, d), 7.30-7.45 (3H, m), 7.54
(1H, dd), 7.62 (2H, d), 7.88 (2H, d), 7.96 (2H, d), 8.78
(1H, d), 9.12 (2H, br), 9.22 (2H, br), 9.28 (2H, br) 9.39
(2H, br)

4-[(2R)-(4-アミノベンゾイルアミノ)-3-(3-アミノフェ
ノキシ)-2-プロピル]安息香酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩

収量 47 mg (0.067 mmol) 収率 7%

MS (ESI, m/z) 474 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.02-3.25 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.17
-4.28 (2H, m), 4.55-4.71 (1H, m), 7.32-7.50 (2H, m), 7.55
(1H, dd), 7.87 (4H, dd), 7.95 (2H, d), 8.80 (1H, d), 9.10
(2H, br), 9.20 (2H, br), 9.28 (2H, br) 9.38 (2H, br)

実施例 89

N-[(1R)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-(3-インドリルメチ
ル)エチル]-4-アミノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

D-トリプトファンメチルエステル 塩酸塩 5.09 g (20.0 mmol)
を出発原料とし中間体を精製することなく実施例86と同様に処理し、表題化合

物を得た。ただし、4-(ピロリジン-1-イル)安息香酸の代わりに4-シアノ安息香酸を用いた。

収量 209 mg (0.306 mmol) 収率 1.5%

MS (ESI, m/z) 455 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.02-3.12 (2H, m), 4.20-4.35 (2H, m),
4.60-4.88 (2H, m), 6.95-7.66 (13H, m), 7.85 (2H, d), 8.03 (2H, d), 8.81 (1H, d), 9.07-9.41 (8H, m), 10.81 (1H, s)

実施例 90

4-[(2R)-2-(4-アミノベンゾイルアミノ)-3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4-[(2R)-2-(4-アミノベンゾイルアミノ)-3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]安息香酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩 8 mg (0.011 mmol) に濃塩酸を 5 ml 加え、60℃で 19 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 6 mg (0.009 mmol) 収率 80%

MS (FAB, m/z) 460 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.00-3.24 (2H, m), 4.46-4.26 (2H, m),
4.58-4.68 (1H, m), 7.33-7.48 (2H, m), 7.55 (1H, dd), 7.84 (2H, d), 7.87 (2H, d), 7.94 (2H, d), 8.79 (1H, d), 9.08 (2H, br), 9.18 (2H, br), 9.28 (2H, br), 9.37 (2H, br)

実施例 91

(2S)-2-(4-アミノベンゾイルアミノ)-4-(3-アミノフェノキシ)ブタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程1

(2S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-シアノフェノキシ)ブタン酸ベンジルの合成

N-t-ブトキシカルボニル-L-アスパラギン酸- α -ベンジルエステル 3.23 g (10.0 mmol)、トリエチルアミン 1.39 ml (10.0 mmol) をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、氷冷下クロロギ酸エチル 0.96 ml (10.0 mmol) を加え 20 分間攪拌した。生じた析出物を吸引濾過により除去し、濾液に氷 3 g、水素化ホウ素ナトリウム 380 mg (10.0 mmol) を氷冷下加え 1.5 時間攪拌した。ここに 1 規定塩化水素水溶液を 50 ml を加え室温で更に 1 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し油状残渣を得た。こうして得られた油状残渣をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解し、3-シアノフェノール 737 mg (6.18 mmol)、トリフェニルホスフィン 1.77 g (6.74 mmol)、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液) 2.70 g (6.18 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.12 g (2.73 mmol) 収率 27%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.40 (9H, s), 2.30 (2H, br), 4.05 (2H, t), 4.58 (1H, br), 5.20 (2H, t), 5.70 (1H, br), 7.0-7.2 (4H, m), 7.3 (5H, s)

工程2

(2S)-2-(4-シアノベンゾイルアミノ)-4-(3-シアノフェノキシ)ブタン酸ベンジルの合成

(2S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-シアノフェノキシ

) ブタン酸ベンジル 1.12 g (2.73 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 10 ml に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去し得られた油状残渣をジクロロメタン 14 ml に溶解し、氷冷下 4-シアノ安息香酸 390 mg (2.73 mmol)、HOBt 405 mg (3.00 mmol)、トリエチルアミン 0.83 ml (6.00 mmol)、WSC. HCl 575 mg (3.00 mmol) を順次加え、室温で一晩攪拌した。塩化メチレンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、表題化合物を得た。

収量 900 mg (2.05 mmol) 収率 75%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.50 (2H, br), 4.10 (2H, t), 5.05 (1H, q), 5.20 (1H, d), 5.28 (1H, d), 6.9-7.3 (4H, m), 7.36 (5H, s), 7.72 (2H, d), 7.89 (2H, d)

工程 3

(2S)-2-(4-アミジノベンゾイルアミノ)-4-(3-アミジノフェノキシ)ブタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(2S)-2-(4-シアノベンゾイルアミノ)-4-(3-シアノフェノキシ)ブタン酸ベンジル 900 mg (2.05 mmol) を塩化水素を 30% 含有する (W/V) エタノール 20 ml に加え、室温で一晩攪拌した。続いて溶媒を減圧下留去した後、室温でアンモニアを 10% 含有する (w/v) エタノール溶液 20 ml に溶解して室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を濃塩酸 10 ml に溶解し 40 °C で 4 時間攪拌した。塩化水素を留去し得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 364 mg (0.596 mmol) 収率 29%

MS (ESI, m/z) 384 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.20 (2H, br), 4.20 (2H, br), 4.70 (1H, br), 7.30 (1H, d), 7.38 (1H, br), 7.93 (2H, d), 8.08 (2H, d), 9.02 (1H, d), 9.20 (2H, s), 9.30 (2H, s), 9.34 (2H, s), 9.47 (2H, d).

実施例 9 2

(2R)-2-(4-アミノベンゾイルアミノ)-4-(3-アミノフェノキシ)ブタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

(2R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-シアノフェノキシ)ブタン酸ベンジルの合成

N-t-ブトキシカルボニル-D-アスパラギン酸-α-ベンジルエステル 5.0 g (15.0 mmol) を出発原料とし実施例 9 1 の合成、工程 1 と同様にし、表題化合物を得た。

収量 3.13 g (7.63 mmol) 収率 51%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.40 (9H, s), 2.30 (2H, br), 4.05 (2H, t), 4.58 (1H, br), 5.20 (2H, t), 5.70 (1H, br), 7.0-7.2 (4H, m), 7.3 (5H, s)

工程 2

(2R)-2-(4-シアノベンゾイルアミノ)-4-(3-シアノフェノキシ)ブタン酸ベンジルの合成

(2R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-シアノフェノキシ)ブタン酸ベンジル 3.13 g (7.63 mmol) を出発原料とし実施例 9 1 の合成、工程 2 と同様にして表題化合物を得た。

収量 2.19 g (6.62 mmol) 収率 87%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.50 (2H, br), 4.10 (2H, t), 5.05 (1H, q), 5.20 (1H, d), 5.28 (1H, d), 6.9-7.3 (4H, m), 7.36 (5H, s), 7.72 (2H, d), 7.89 (2H, d)

)

工程 3

(2R)-2-(4-アミノベンゾイルアミノ)-4-(3-アミノフェノキシ)ブタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(2R)-2-(4-シアノベンゾイルアミノ)-4-(3-シアノフェノキシ)ブタン酸ベンジル 2.91 g (6.62 mmol) をを出発原料とし実施例 91 の合成、工程 3 と同様にして表題化合物を得た。

収量 895 mg (1.46 mmol) 収率 22%

MS (ESI, m/z) 384 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.20 (2H, br), 4.20 (2H, br), 4.70 (1H, br), 7.30 (1H, d), 7.38 (1H, br), 7.93 (2H, d), 8.08 (2H, d), 9.02 (1H, d), 9.20 (2H, s), 9.30 (2H, s), 9.34 (2H, s), 9.47 (2H, d).

実施例 93

活性化血液凝固第X因子阻害活性の測定

評価化合物の水溶液 10 μl に pH 8.4 に調製した 100 mM トリス-塩酸緩衝液 130 μl を加え、次いでヒト活性化血液凝固第X因子 (エンザイム リサーチ (Enzyme Research) 社製) を pH 8.4 トリス-塩酸緩衝液で 0.5 ユニット/ml に調製した溶液 10 μl を加え、室温で 10 分間インキュベートした。次いで、N-ベンゾイル-L-イソロイシル-L-グルタミル-グリシル-L-アルギニル-P-ニトロアニリド塩酸塩 ((株) ペプチド研究所製) を pH 8.4 トリス-塩酸緩衝液で 0.8 mM に調製した溶液 50 μl を加え、吸光度を測定し、反応初速度を求めた。評価化合物の溶液の代わりに pH 8.4 に調製した トリス-塩酸緩衝液 10 μl を加えたものをコントロールとした。吸光度の測定はマイクロプレートリーダー モデル 3550-UV (MICROPLATE READER Model 3550-UV) (バイオ ラッド (BIO RAD) 社製) を用い、405 nm の波長で

15秒間隔で16分間測定した。評価化合物無添加の時の活性化血液凝固第X因子の活性（初速度）を50%阻害するときの評価化合物の濃度の負の対数値を求め（pIC50と略す）、活性化血液凝固第X因子阻害活性の指標とした。代表的な化合物の活性化血液凝固第X因子阻害活性を下記表-1に示す。

実施例94

トロンビン阻害活性の測定

評価化合物の水溶液10 μ lにpH8.4に調製した100mMトリス-塩酸緩衝液130 μ lを加え、次いでヒトのトロンビン（シグマ（SIGMA）社製）をpH8.4トリス-塩酸緩衝液で2ユニット/mlに調製した溶液10 μ lを加え、室温で10分間インキュベートした。次いで、D-フェニルアラニル-L-ピペコリル-L-アルギニル-P-ニトロアニリド二塩酸塩（第一化学薬品社製、S-2238）をpH8.4トリス-塩酸緩衝液で0.4mMに調製した溶液50 μ lを加え、吸光度を測定し、反応初速度を求めた。評価化合物の溶液の代わりにpH8.4に調製したトリス-塩酸緩衝液10 μ lを加えたものをコントロールとした。吸光度の測定はマイクロプレートリーダー モデル 3550-UV（MICROPLATE READER Model 3550-UV）（バイオ ラッド（BIO RAD）社製）を用い、405nmの波長で15秒間隔で16分間測定した。評価化合物無添加の時のトロンビンの活性（初速度）を50%阻害するときの評価化合物の濃度の負の対数値を求め（pIC50と略す）、トロンビン阻害活性の指標とした。代表的な化合物のトロンビン阻害活性を下記表-1に示す。

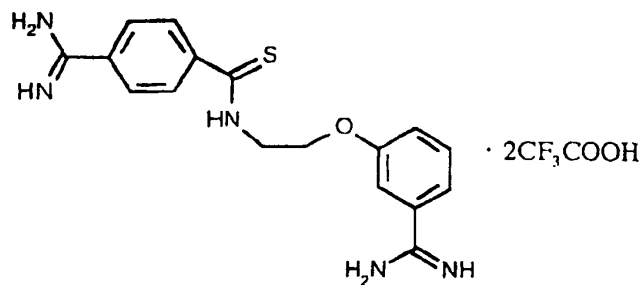
表-1

	活性化血液凝固 第X因子阻害活 性 (pIC ₅₀)	トロンビン阻害 活性 (pIC ₅₀)
実施例1の化合物	6.4	3.4
実施例3の化合物	7.6	3.6
実施例7の化合物	7.1	3.6
実施例9の化合物	7.7	4.3
実施例10の化合物	7.0	3.9
実施例14の化合物	7.3	4.7
実施例18の化合物	7.3	4.4
実施例24の化合物	6.5	3.2
実施例43の化合物	6.6	4.3
実施例54の化合物	7.3	4.6
実施例56の化合物	7.8	<3.0
実施例57の化合物	7.9	<3.0
実施例58の化合物	7.6	<3.0
実施例59の化合物	7.4	4.8
実施例62の化合物	7.4	<3.3
実施例64の化合物	7.2	3.6
実施例67の化合物	6.5	3.5
実施例69の化合物	6.6	4.5
実施例73の化合物	8.1	3.9
実施例74の化合物	7.6	<3.7
実施例79の化合物	7.7	4.6
実施例80の化合物	7.9	4.4
実施例81の化合物	7.1	4.5
実施例82の化合物	7.6	5.2
実施例83の化合物	6.8	<3.0
実施例90の化合物	7.4	<3.6
実施例92の化合物	7.3	<3

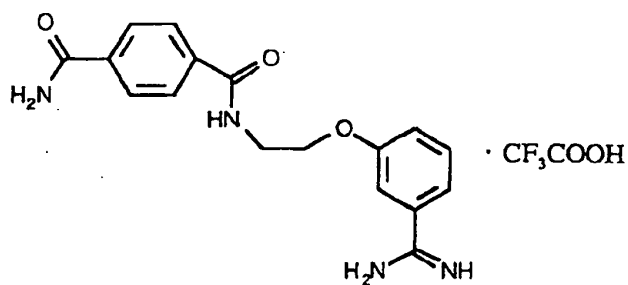
ただし表中、実施例 8 3 の化合物は (4 S) - 4 - (4 - アミノベンゾイル
アミノ) - 5 - (3 - アミノフェノキシ) ペンタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩
を示す。

この結果より本発明のベンズアミジン誘導体は、活性化血液凝固第 X 因子に特
異的な高い阻害活性を示すことがわかる。

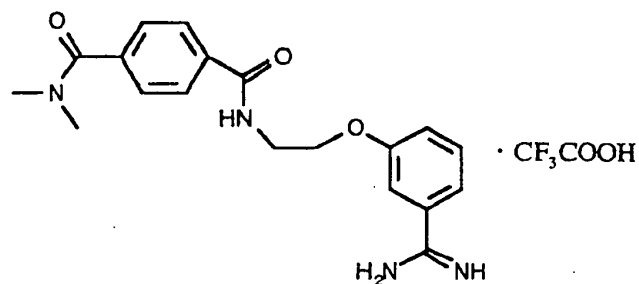
以下、実施例で述べた本発明化合物の構造式を示す。



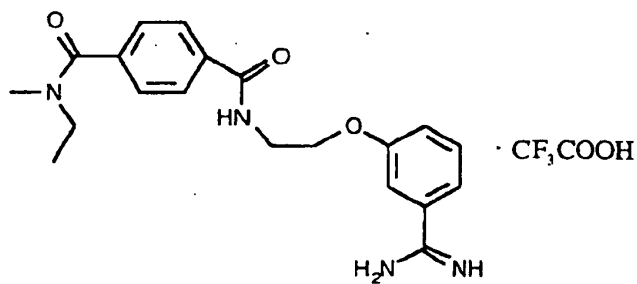
実施例 1 の化合物



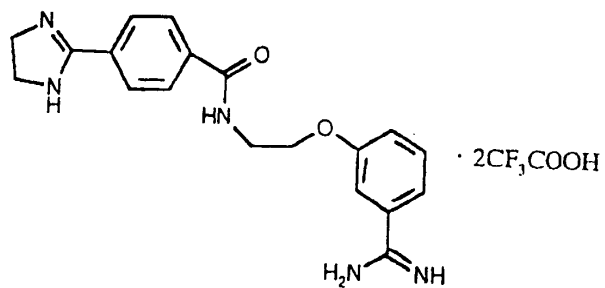
実施例 2 の化合物



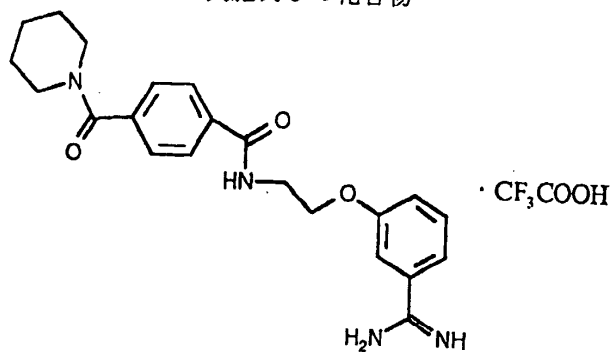
実施例 3 の化合物



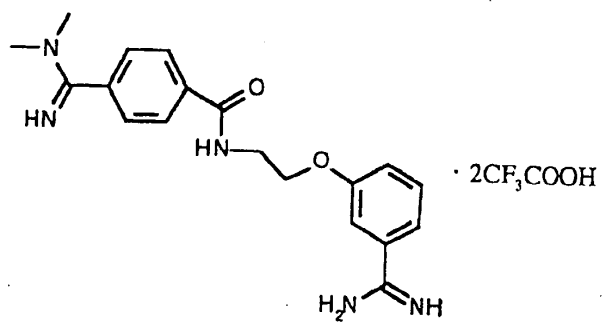
実施例 4 の化合物



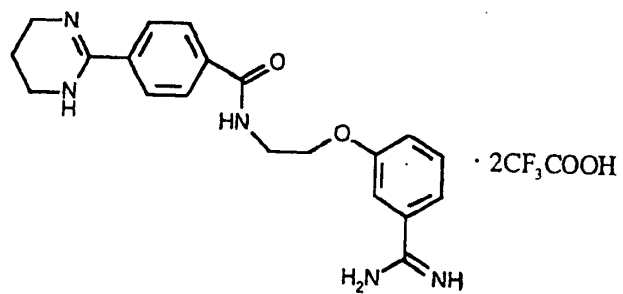
実施例 5 の化合物



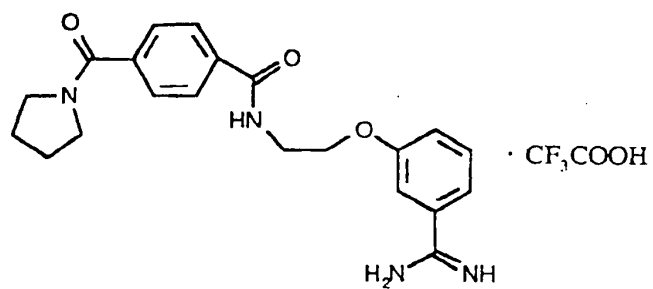
実施例 6 の化合物



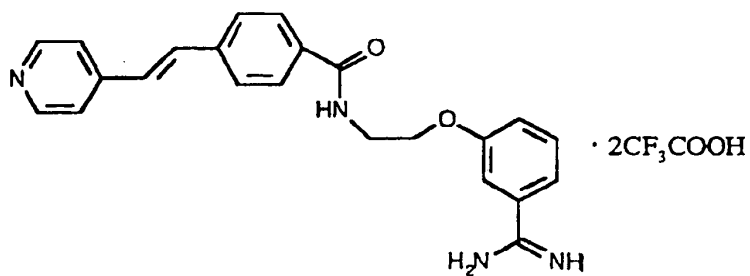
実施例 7 の化合物



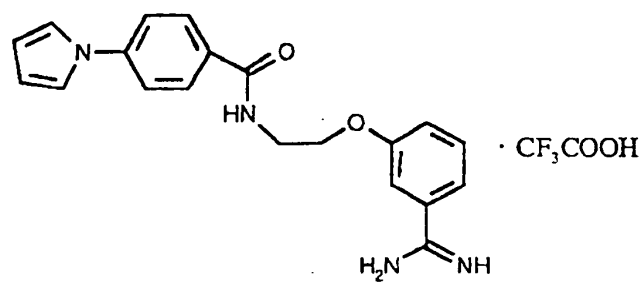
実施例 8 の化合物



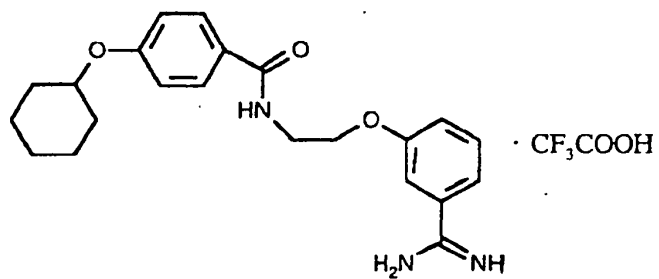
実施例 9 の化合物



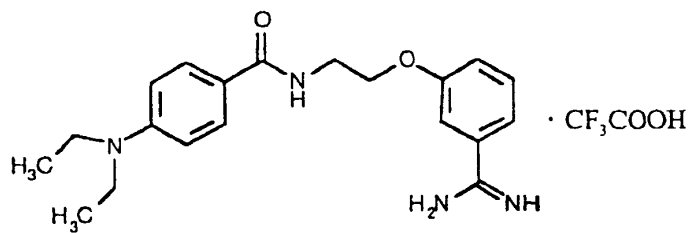
実施例 10 の化合物



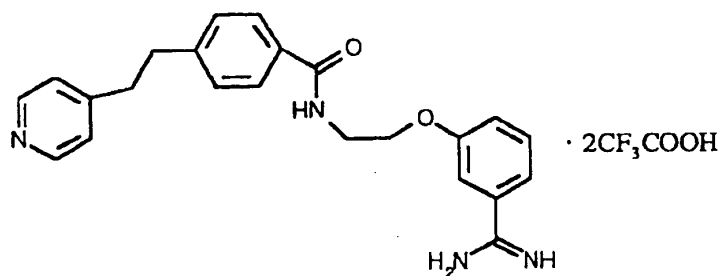
実施例 11 の化合物



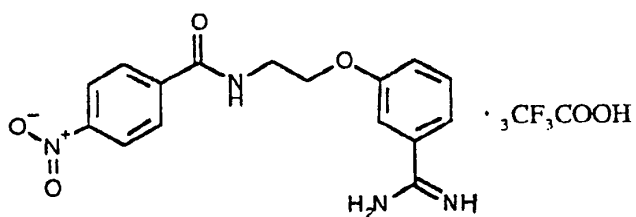
実施例 12 の化合物



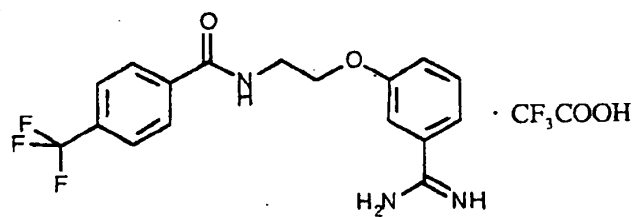
実施例 13 の化合物



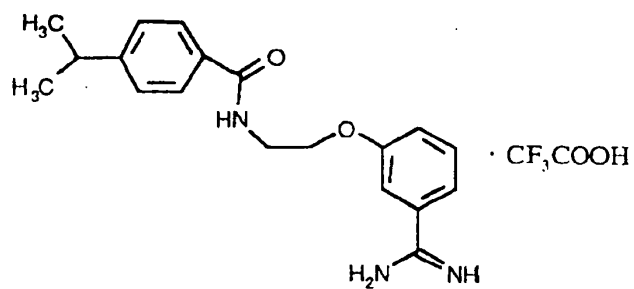
実施例 14 の化合物



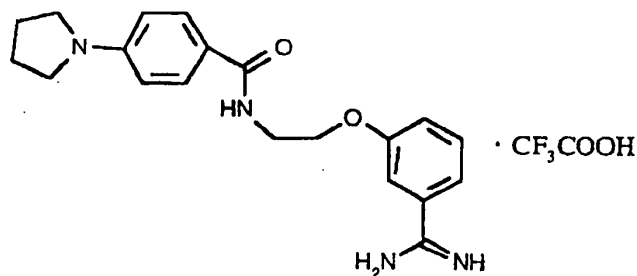
実施例 15 の化合物



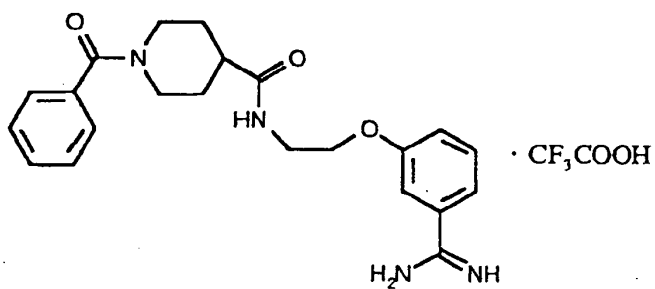
実施例 16 の化合物



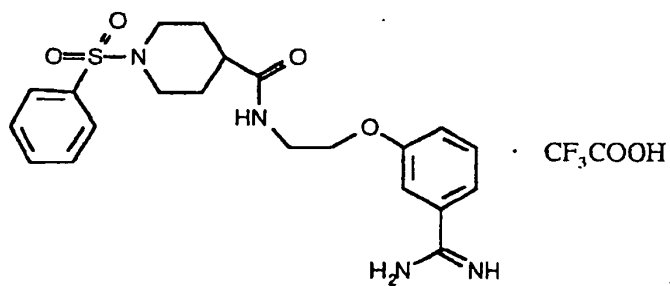
実施例 17 の化合物



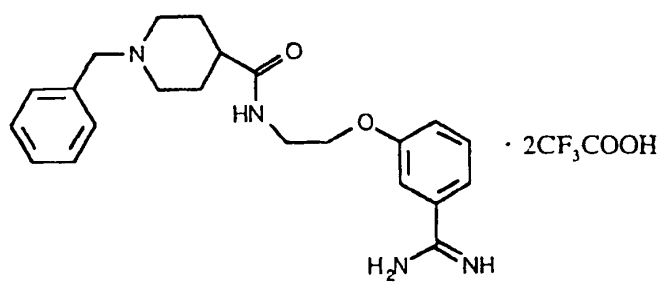
実施例 18 の化合物



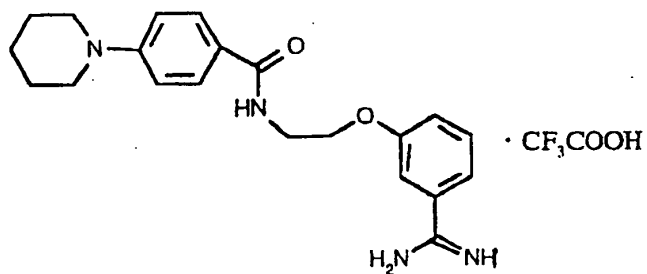
実施例 19 の化合物



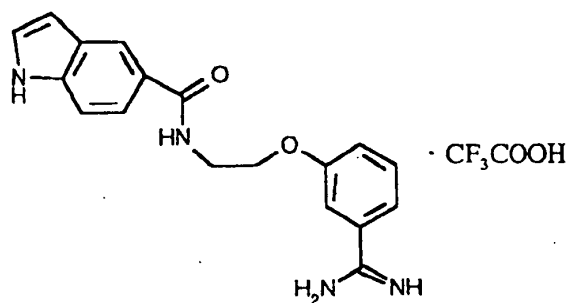
実施例 20 の化合物



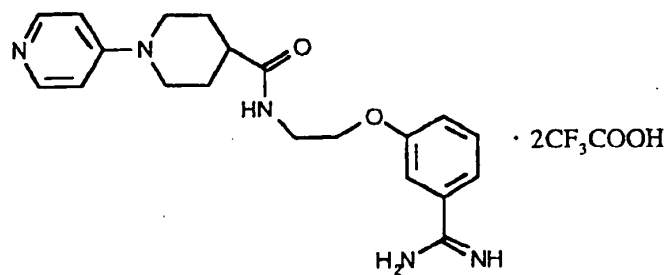
実施例 21 の化合物



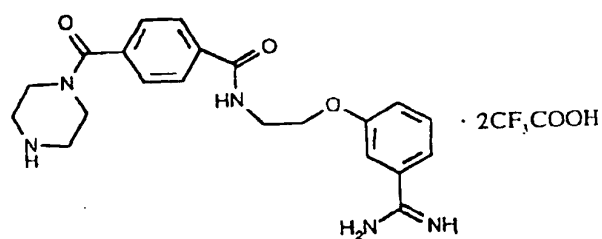
実施例 22 の化合物



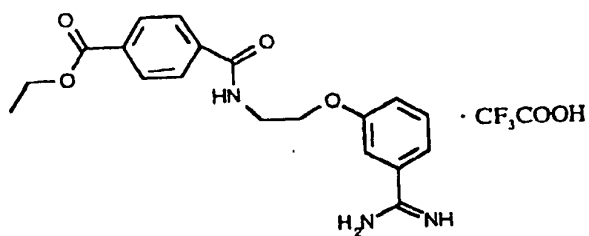
実施例 23 の化合物



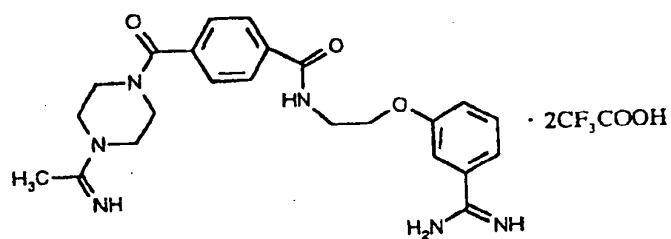
実施例 24 の化合物



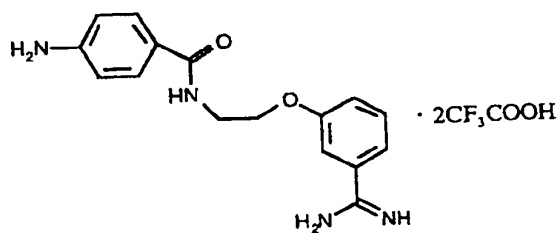
実施例 29 の N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4- (ピペラジン-1-カルボニル) ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩



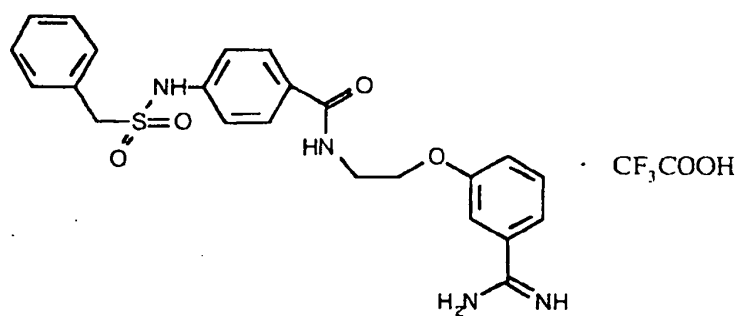
実施例 29 の 4- [N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] カルバモイル] 安息香酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩



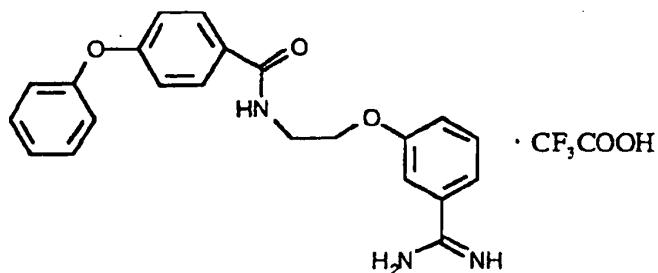
実施例 30 の化合物



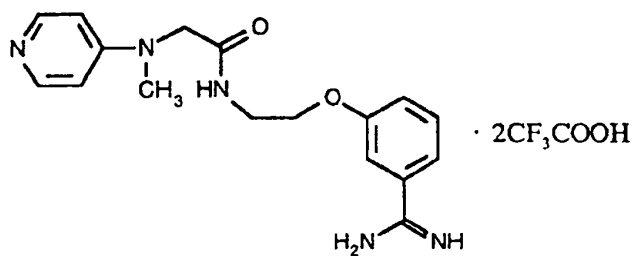
実施例 31 の化合物



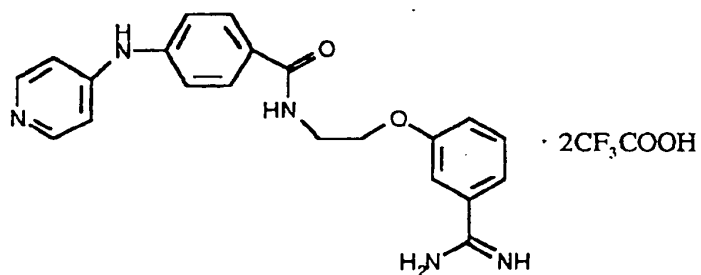
実施例 3 2 の化合物



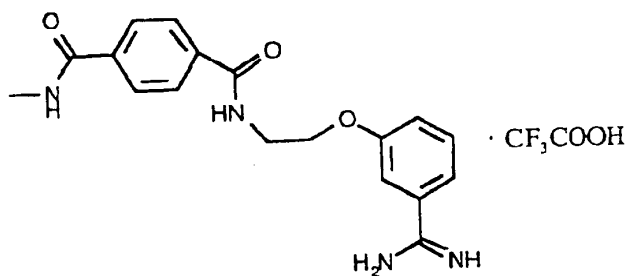
実施例 3 3 の化合物



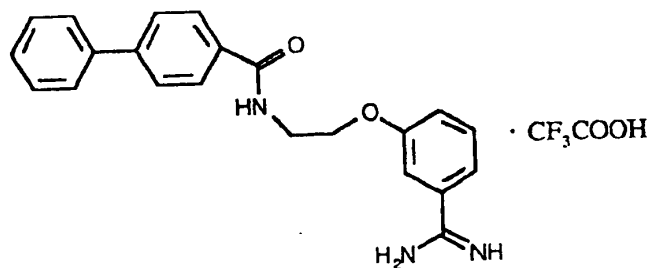
実施例 3 4 の化合物



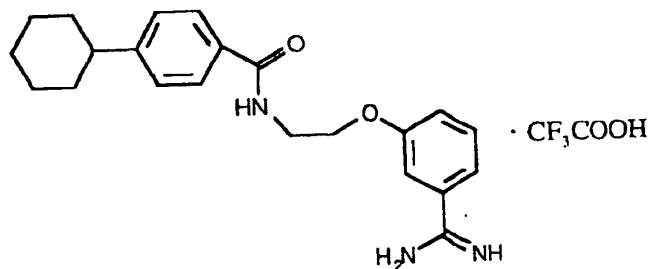
実施例 3 5 の化合物



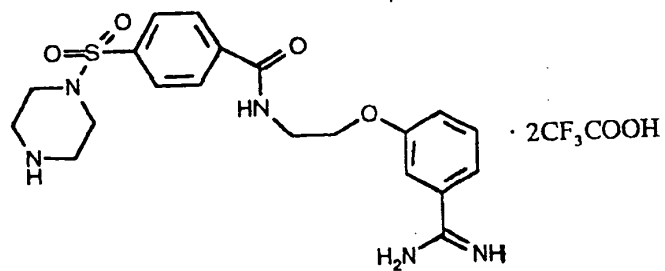
実施例 36 の化合物



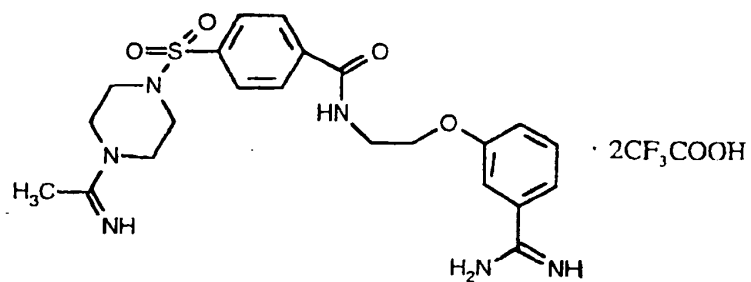
実施例 37 の化合物



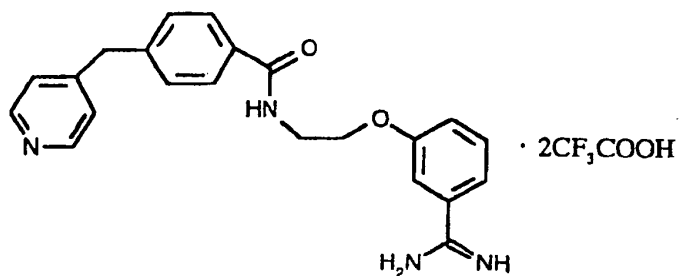
実施例 38 の化合物



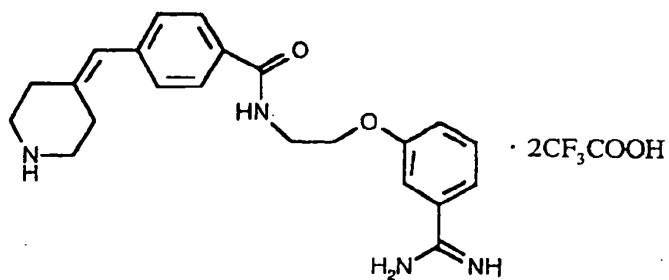
実施例 39 の化合物



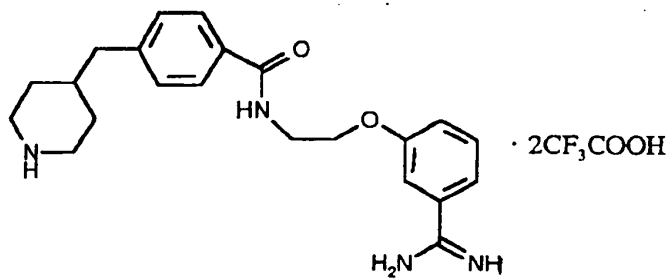
実施例 40 の化合物



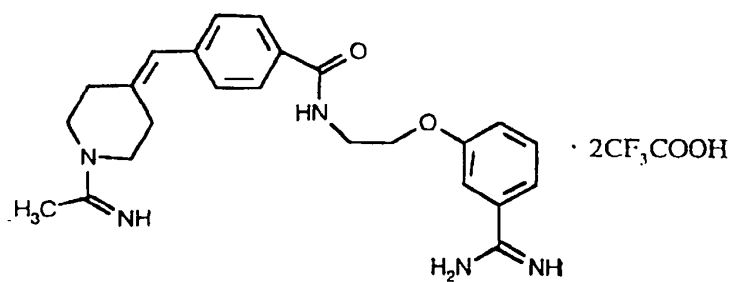
実施例 41 の化合物



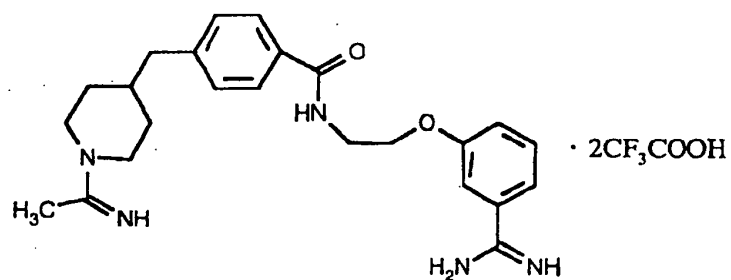
実施例 42 の化合物



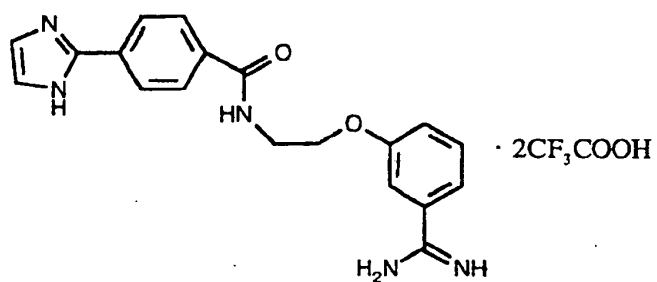
実施例 43 の化合物



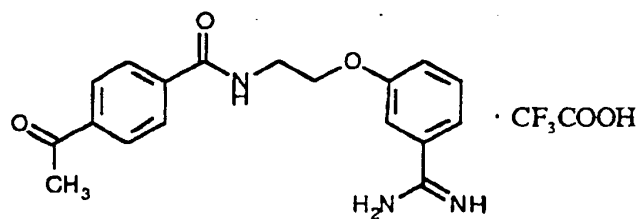
実施例 44 の化合物



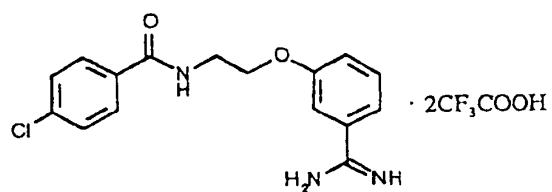
実施例 45 の化合物



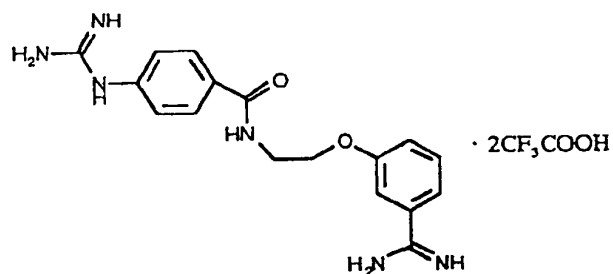
実施例 46 の化合物



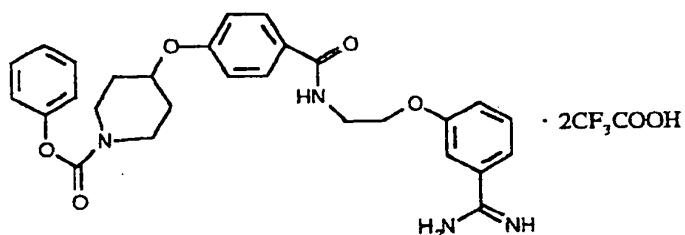
実施例 47 の化合物



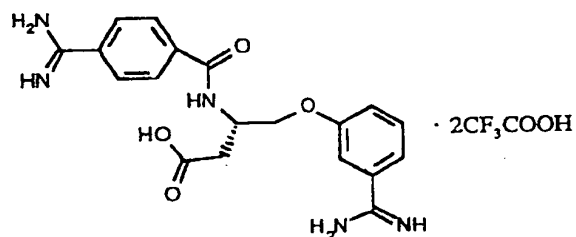
実施例 48 の化合物



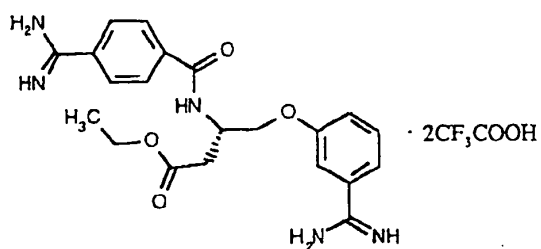
実施例 49 の化合物



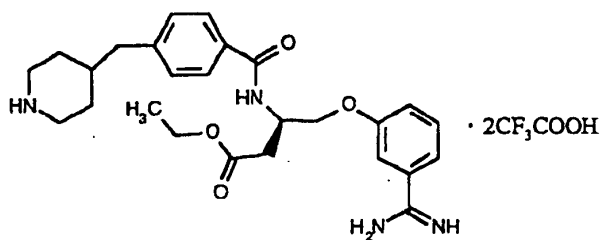
実施例 50 の化合物



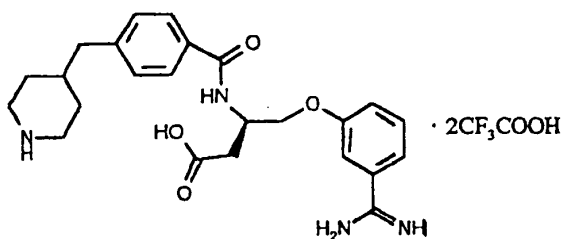
実施例 51 の (3S) - 3 - (4 - アミノベンゾイルアミノ) - 4 - (3 - アミノフェノキシ) ブチル酸 ニトリフルオロ酢酸塩



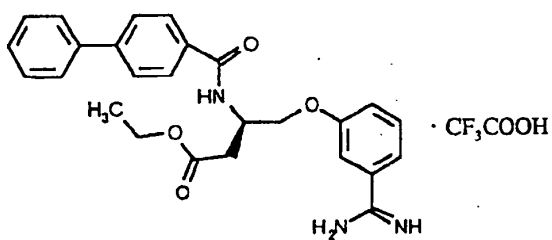
実施例 51 の (3S) - 3 - (4 - アミジノベンゾイルアミノ) - 4 - (3 - アミジノフェノキシ) プチル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩



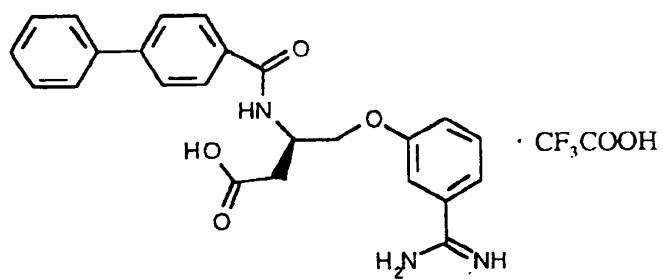
実施例 52 の化合物



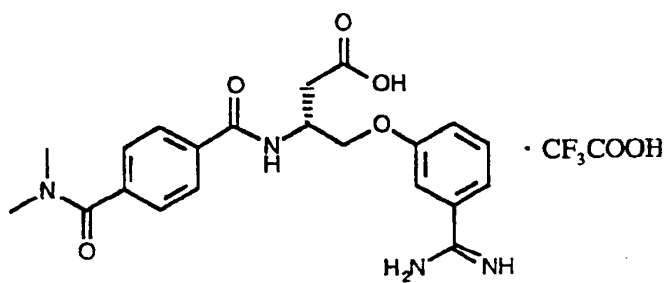
実施例 53 の化合物



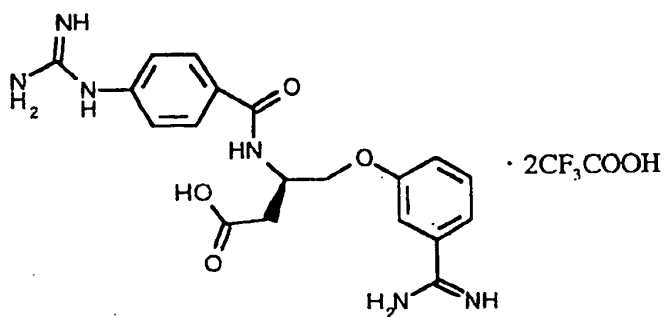
実施例 54 の化合物



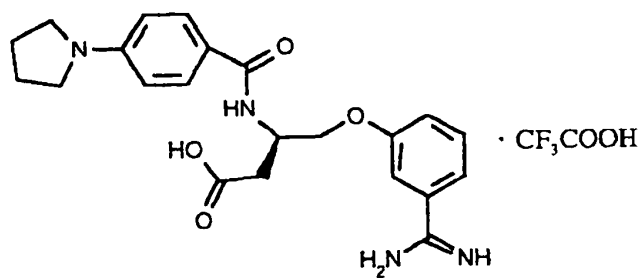
実施例 5 5 の化合物



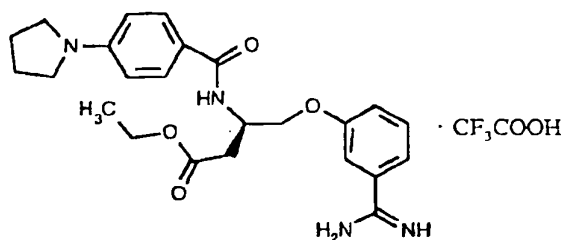
実施例 5 6 の化合物



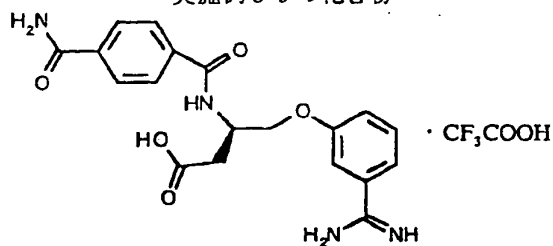
実施例 5 7 の化合物



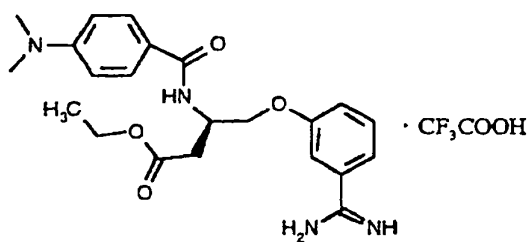
実施例 5 8 の化合物



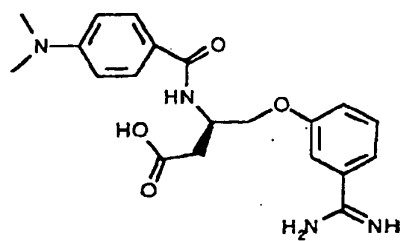
実施例 59 の化合物



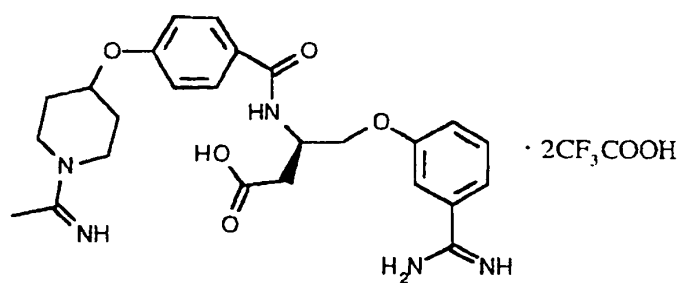
実施例 60 の化合物



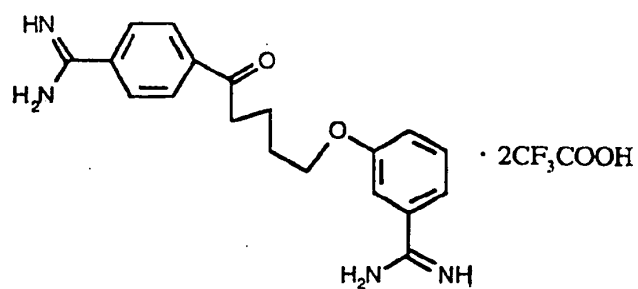
実施例 61 の (3R) - 4 - (3 - アミノフェノキシ) - 3 - [(4 - ジメチルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブチル酸エチル トリフルオロ酢酸塩



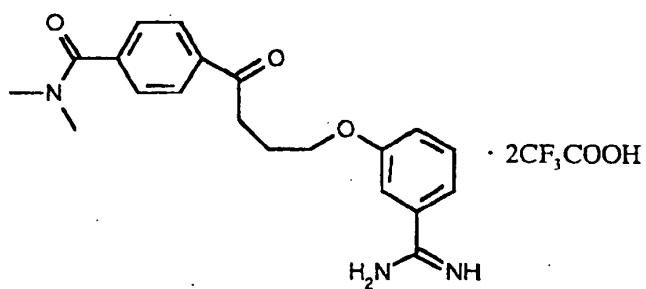
実施例 61 の (3R) - 4 - (3 - アミノフェノキシ) - 3 - [(4 - ジメチルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブチル酸 トリフルオロ酢酸塩



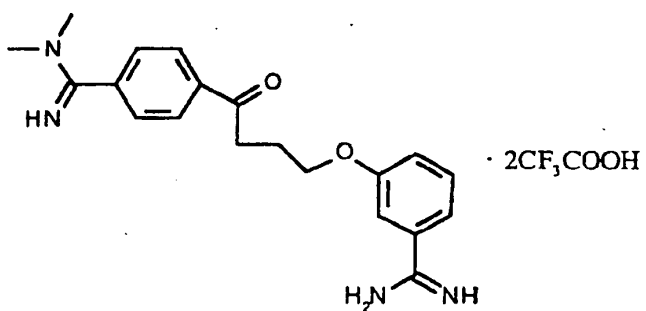
実施例 6 2 の化合物



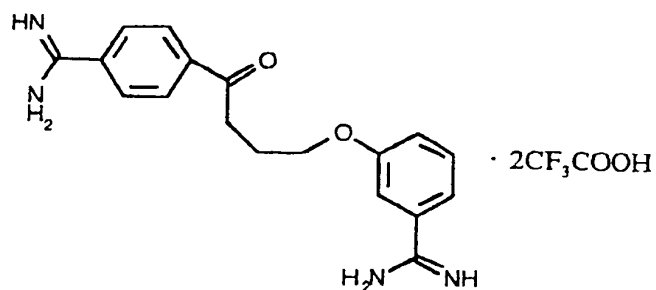
実施例 6 3 の化合物



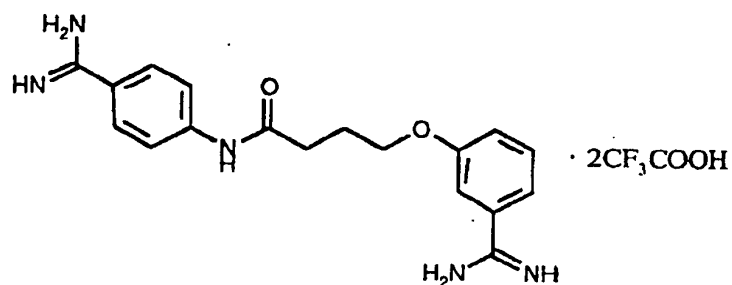
実施例 6 4 の化合物



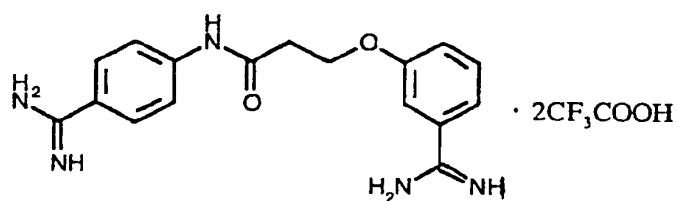
実施例 6 5 の化合物



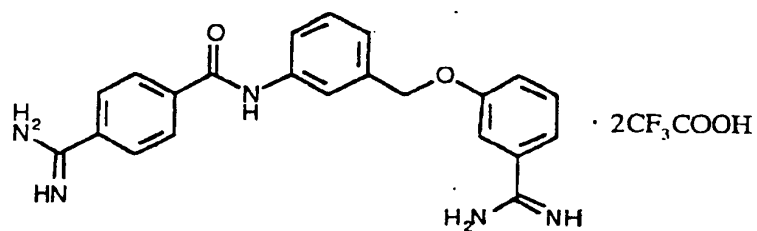
実施例 6 6 の化合物



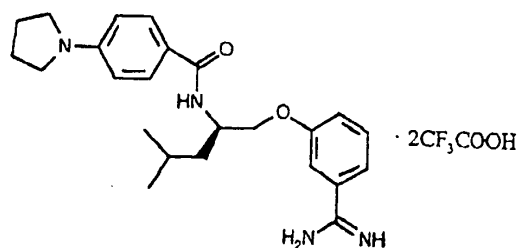
実施例 6 7 の化合物



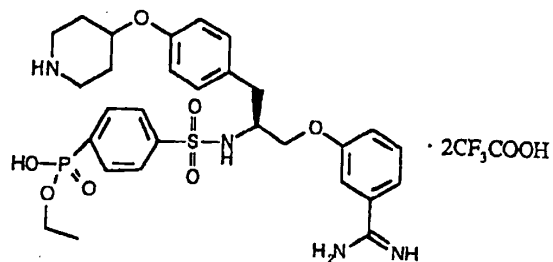
実施例 6 8 の化合物



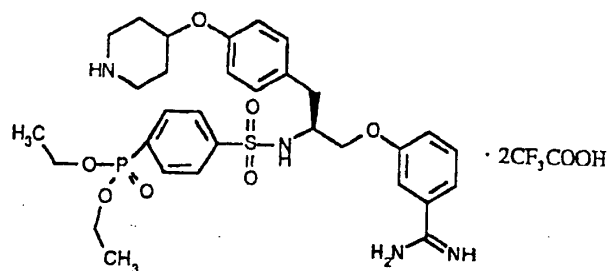
実施例 6 9 の化合物



実施例 70 の化合物



実施例 71 の 4-[(1S)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-[4-(4-ビベリジルオキシ)フェニルメチル]エチル]スルファモイル]フェニルホスホン酸モノエチル ニトリフルオロ酢酸塩

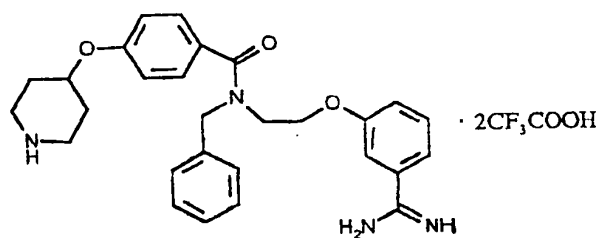


実施例 71 の 4-[(1S)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-[4-(4-ビベリジルオキシ)フェニルメチル]エチル]スルファモイル]フェニルホスホン酸ジエチル ニトリフルオロ酢酸塩

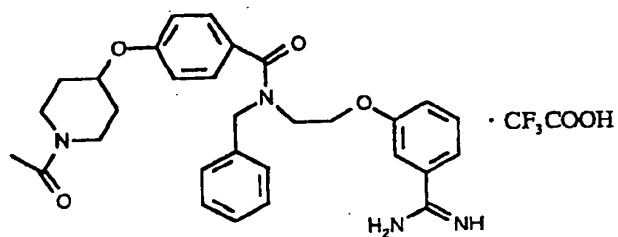


2

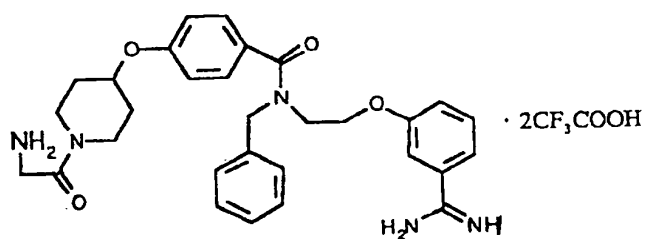




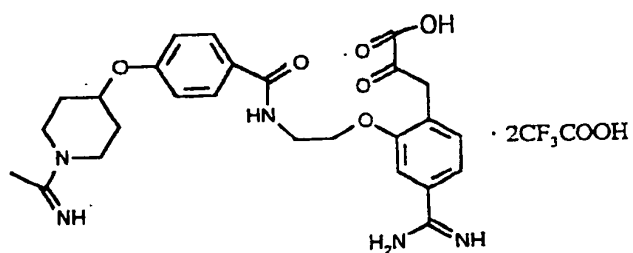
実施例 76 の化合物



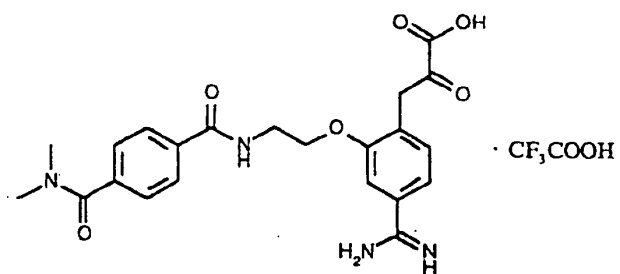
実施例 77 の化合物



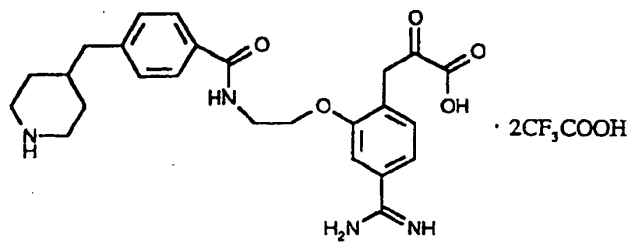
実施例 78 の化合物



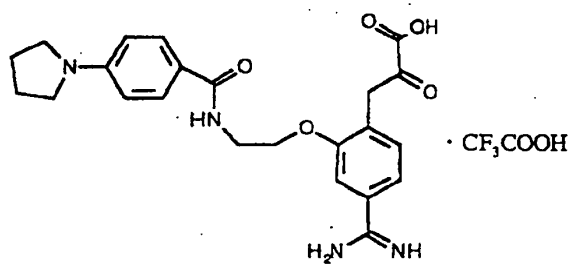
実施例 79 の化合物



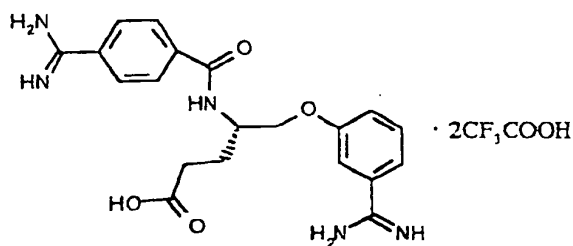
実施例 80 の化合物



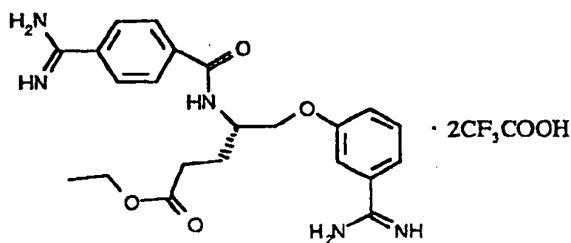
実施例 81 の化合物



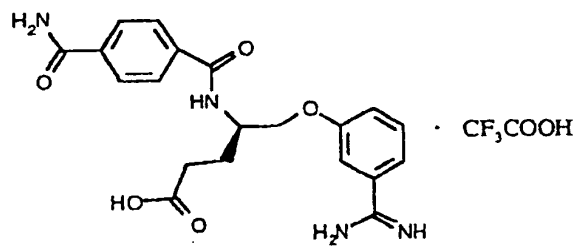
実施例 82 の化合物



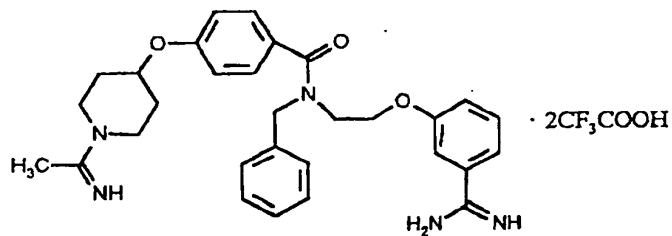
実施例 83 の (4S) - 4 - (4-アミノベンゾイルアミノ) - 5 - (3-アミノフェノキシ) ペンタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩



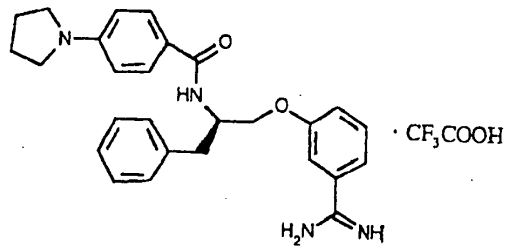
実施例 83 の (4S) - 4 - (4-アミノベンゾイルアミノ) - 5 - (3-アミノフェノキシ) ペンタン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩



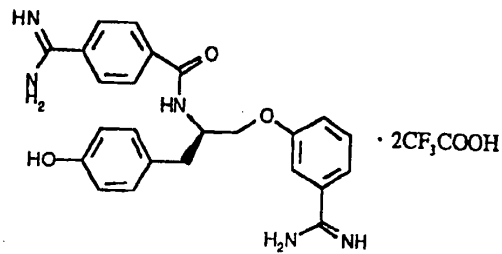
実施例 84 の化合物



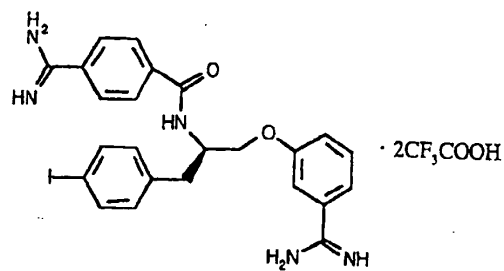
実施例 85 の化合物



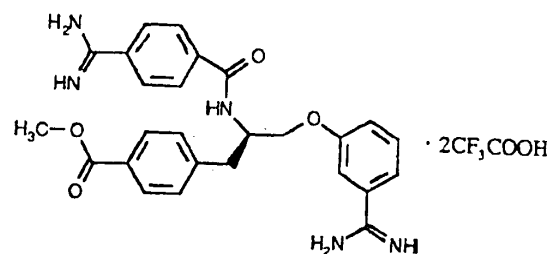
実施例 86 の化合物



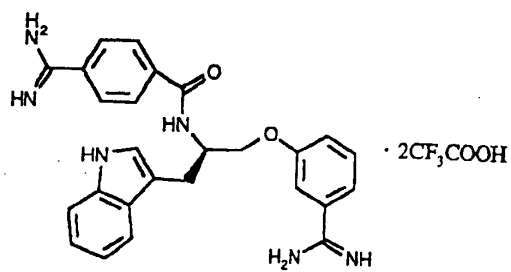
実施例 87 の化合物



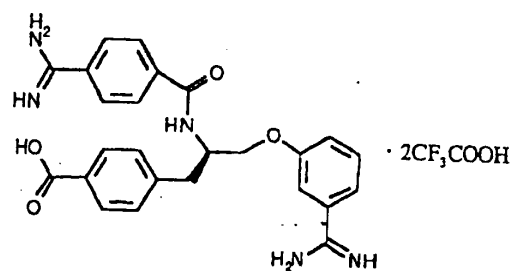
実施例 88 の N-[(1R)-1-(4-ヨードベンジル)-2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-アミノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩



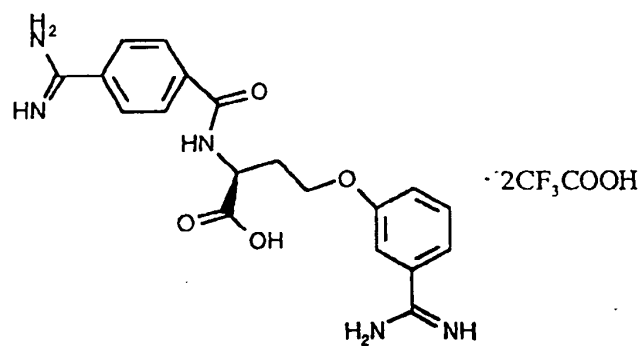
実施例 88 の 4 - [(2 R) - 2 - (4 - アミノベンゾイルアミノ) - 3 - (3 - アミノフェノキシ) プロピル] 安息香酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩



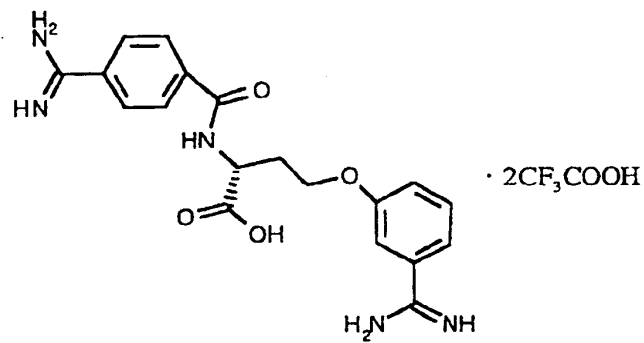
実施例 89 の化合物



実施例 90 の化合物



実施例 9 1 の化合物



実施例 9 2 の化合物

実施例 9 5

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4-アミノベンズアミド
ニトリフルオロ酢酸塩の合成

実施例1の工程1～4によりN- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] -4-シアノベンズアミドを合成した。

工程 5

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4-アミノベンズアミド
ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] -4-シアノベンズアミド
2. 43 g (8. 35 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液 5.6 ml に溶解したものに塩化水素を30%含有する (W/V) エタノール 2.4 ml を加えた。室温で96時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して得た残渣をアンモニアを10%含有する (w/v) エタノール溶液 3.0 ml に溶解して室温で24時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 1. 19 g (2. 15 mmol) 収率 26%

MS (FAB, m/z) 326 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.69 (2H, dt), 4.24 (2H, t), 7.32 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.53 (1H, t), 7.90 (2H, d), 8.05 (2H, d), 9.02 (1H, t), 9.18 (2H, br), 9.30 (4H, br), 9.43 (2H, br)

実施例 9 6

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -3-アミノベンズアミド
ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] - 3-シアノベンズアミドの合成
3-シアノ安息香酸 162 mg (1.1 mmol)、3- (2-アミノエトキシ) ベンゾニトリル 163 mg (1.0 mmol) を出発原料とし、実施例 1 の工程 4 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 251 mg (0.86 mmol) 収率 86%

H-NMR (CDCl₃) δ 3.92 (2H, dt), 4.19 (2H, t), 6.67 (1H, br), 7.16 (1H, d), 7.18 (1H, s), 7.28 (1H, d), 7.40 (1H, t), 7.59 (1H, t), 7.80 (1H, t), 7.80 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.09 (1H, s)

工程 2

N- [2- (3-アミジノフェノキシ) エチル] - 3-アミジノベンズアミド
二トリフルオロ酢酸塩の合成

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] - 3-シアノベンズアミド
240 mg (0.82 mmol) を出発原料とし、実施例 95 の工程 5 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 66.3 mg (0.12 mmol) 収率 14%

MS (FAB, m/z) 326 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.70 (2H, dt), 4.25 (2H, t), 7.32 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.51 (1H, t), 7.71 (1H, t), 7.97 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.92 (4H, br), 9.14 (1H, t)

実施例 97

N- [2- (3-アミジノフェノキシ) エチル] - 4- (4-ピペリジルオキシ) ベンズアミド 二トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4- (1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ) 安息香酸エチルの

合成

4-ヒドロキシ安息香酸エチル 1.7 g (10.2 mmol)、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン 1.76 g (9.3 mmol)、トリフェニルホスフィン 2.44 g (9.3 mmol) をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル 1.62 g (9.3 mmol) を室温で加え一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.57 g (4.5 mmol) 収率 44%

H-NMR (CDCl₃) δ 1.38 (3H, t), 1.50 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.30-3.41 (2H, m), 3.63-3.75 (2H, m), 4.35 (2H, q), 4.55 (1H, m), 6.90 (2H, d), 8.00 (2H, d)

工程 2

4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)安息香酸の合成

4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)安息香酸エチル 847 mg (2.43 mmol) をエタノール 50 ml に溶解し、1規定水酸化ナトリウム溶液を 5 ml を加え 3 日間室温で攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により従って処理し表題化合物を得た。

収量 697 mg (2.2 mmol) 収率 92%

H-NMR (CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 1.70-2.00 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.60 (1H, s), 6.95 (2H, d), 8.05 (2H, d)

工程 3

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンズアミドの合成

4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)安息香酸 211.2 mg (0.65 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンズニトリル 塩酸塩 129.2 mg (0.65 mmol) を出発原料とし、実施例1の工程4と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 167 mg (0.36 mmol) 収率 55%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.90 (2H, dt), 4.20 (2H, t), 4.55 (1H, m), 6.45 (1H, t), 6.94 (2H, d), 7.15 (1H, d), 7.17 (1H, s), 7.26 (1H, d), 7.38 (1H, t), 6.74 (2H, d)

工程4

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(4-ピペリジルオキシ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)ベンズアミド 165 mg (0.35 mmol) を出発原料とし実施例1の工程3と同様の操作によりN-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-(4-ピペリジルオキシ)ベンズアミドへと変換した後、実施例95の工程5と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 124 mg (0.20 mmol) 収率 57%

MS (ESI, m/z) 383 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.80-1.90 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 3.02-3.30 (4H, m), 3.62 (2H, q), 4.21 (2H, t), 4.75 (1H, m), 7.06 (2H, d), 7.30-7.42 (3H, m), 7.53 (1H, t), 7.85 (2H, d), 8.58 (2H, br), 8.61 (1H, br), 9.12 (2H, br), 9.28 (2H, br)

実施例98

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(アミノメチル)ベンズ

アミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4- (アミノメチル) 安息香酸エチルの合成

4-アミノメチル安息香酸 3 g (19.9 mmol) をエタノール 100 ml に懸濁し、25%塩化水素を含むエタノール 10 ml を加え8時間加熱環流した。溶媒を留去し、酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により従って処理し表題化合物を得た。

収量 1.19 g (6.77 mmol) 収率 34%

H-NMR (CDCl₃) δ 1.35 (3H, t), 4.05 (2H, brs), 4.30 (2H, q), 6.60 (2H, d), 7.85 (2H, d)

工程 2

4- [(t-ブトキシカルボニルアミノ) メチル] 安息香酸エチルの合成

4- (アミノメチル) 安息香酸エチル、ジ-t-ブチルジカルボネートを出発原料とし、実施例 1 の工程 1 と同様の操作により表題化合物を得た。

H-NMR (CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 4.36 (2H, d), 4.36 (2H, q), 4.90 (1H, br), 7.35 (2H, d), 8.00 (2H, d)

工程 3

4- [(t-ブトキシカルボニルアミノ) メチル] 安息香酸の合成

4- [(t-ブトキシカルボニルアミノ) メチル] 安息香酸エチルを出発原料とし、実施例 97 の工程 2 と同様の操作により表題化合物を得た。

H-NMR (CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 4.40 (2H, br), 4.95 (1H, br), 7.40 (2H, d), 8.10 (2H, d)

工程 4

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -4- (アミノメチル) ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4-[(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]安息香酸 439 mg (2 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル 塩酸塩 400 mg (2 mmol)を出発原料とし実施例1の工程4と同様の操作によりN-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-[(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]ベンズアミドとした。このものを実施例1の工程3と同様の操作に従いN-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-(アミノメチル)ベンズアミド 塩酸塩へと変換した後、実施例95の工程5と同様の操作により表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 313 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.70 (2H, q), 4.10 (2H, s), 4.25 (2H, t), 7.30-7.40 (3H, m), 7.51-7.56 (3H, m), 7.91 (2H, d), 8.24 (3H, br), 8.78 (1H, t), 9.10 (2H, br), 9.27 (2H, br)

実施例99

N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-4-(4-ピペリジルオキシ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩 124 mg (0.2 mmol)をエタノール5 mlに溶解し、トリエチルアミン 183 mg (1.8 mmol)、エチル アセトイミダート 塩酸塩 147 mg (1.2 mmol)を加え室温で6日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 120 mg (0.18 mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 424 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.70-1.82 (2H, m), 2.02-2.14 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.50-3.60 (2H, m), 3.65 (2H, q), 3.70-3.80 (2H, m), 4.20 (2H, t), 4.80 (1H, m), 7.07 (2H, d), 7.30-7.40 (3H, m), 7.53 (1H, t), 7.85 (2H, d), 8.57-8.63 (2H, m), 9.11-9.18 (3H, m), 9.28 (2H, br)

実施例 100

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-(E)-3-(4-アミノフェニル)-2-プロペンアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

(E)-3-(4-シアノフェニル)アクリル酸の合成

4-ブロモベンゾニトリル 3.64 g (20 mmol)、アクリル酸 2.88 g (40 mmol) をアセトニトリル 40 ml に溶解し、酢酸パラジウム(II) 49 mg (0.2 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン 365 mg (1.2 mmol)、トリブチルアミン 7.41 g (40 mmol) を加え一晩加熱環流した。反応液を 4 規定塩化水素に注ぎ生じる沈殿を濾取し、4 規定塩化水素、水、酢酸エチルで洗浄後、真空乾燥し表題化合物を得た。

収量 2.36 g (13.6 mmol) 収率 68%

H-NMR (DMSO-d₆) δ 6.70 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.90 (4H, m)

工程 2

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-(E)-3-(4-シアノフェニル)-2-プロペンアミドの合成

(E)-3-(4-シアノフェニル)アクリル酸 173 mg (1 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル 146 mg (0.9 mmol) を出発原料とし、実施例 1 の工程 4 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 254 mg (0.8 mmol) 収率 89%

H-NMR (CDCl₃) δ 3.82 (2H, q), 4.15 (2H, t), 6.10 (1H, br), 6.50 (1H, d),

7.15 (1H, d), 7.18 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.40 (1H, t), 7.60 (2H, d),
7.68 (1H, d), 7.70 (2H, d)

工程 3

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-(E)-3-(4-アミノフェニル)-2-プロペンアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-(E)-3-(4-シアノフェニル)-2-プロペンアミド 254 mg (0.8 mmol) を出発原料とし、
実施例 95 の工程 5 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 23 mg (0.04 mmol) 収率 5%

MS (ESI, m/z) 326 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.60 (2H, q), 4.20 (2H, t), 6.85 (1H, d), 7.34 (1H, d),
7.38 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.79 (2H, d),
7.85 (2H, d), 8.54 (1H, br), 9.18 (4H, br), 9.28 (2H, br), 9.33 (2H, br)

実施例 101

N-[3-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチル]ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチル安息香酸メチルの合成

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル安息香酸 365 mg (1.45 mmol)、水素化ナトリウム (油性、60%) 160 mg (4 mmol) をジメチルホルムアミドに溶解し、室温で5分間攪拌後ヨウ化メチル 1 ml を加えさらに2時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の分離操作により従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラ

フィーで精製し表題化合物を得た。

収量 380 mg (1.36 mmol) 収率 94%

工程 2

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチル安息香酸の合成

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチル安息香酸メチル 370 mg (1.3 mmol) を出発原料とし、実施例 97 の工程 2 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 330 mg (1.24 mmol) 収率 95%

工程 3

N-[3-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチル]ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチル安息香酸 330 mg (1.24 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンズアミジン二塩酸塩 313 mg (1.24 mmol) を出発原料とし、実施例 124 の工程 5 と同様に、縮合及び逆相高速液体クロマトグラフィーによる精製を行い表題化合物を得た。

収量 155 mg (0.237 mmol) 収率 20%

MS (ESI, m/z) 427 (MH⁺)

実施例 102

N-[3-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-4-[(メチルアミノ)メチル]ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩 の合成

N-[3-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチル]ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩 140 mg (0.26 mmol) をトリフルオロ酢酸に溶解し、室温で 30 分間

撈拌した。続いて、トリフルオロ酢酸を留去して表題化合物を得た。

収量 133mg (0.24mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 411 (MH⁺ + DMSO-d₆)

実施例 103

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-[1-*t*-ブトキシカルボニル-(3*S*)-3-ピロリジルオキシ]フェニルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

(3*R*)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシーピロリジンの合成

trans-4-ヒドロキシー-L-プロリン 25.0g (191mmol)、シクロヘキサノン 1.5ml をシクロヘキサノール 150ml に溶解し、160℃で16時間撈拌した。メチルイソブチルケトンで希釈し、1規定塩酸水溶液を抽出溶媒とし、実施例1の工程1と同様の単離操作により粗製物を得た。こうして得られた油状残渣をテトラヒドロフラン 300ml、水 300ml に溶解し 0℃でトリエチルアミン 34ml (244mmol)、ジ-*t*-ブチルジカーボネート 31.4g (143mmol) を加え、4時間撈拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例1の工程1と同様の単離操作により従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 27.4g (146mmol) 収率 76%

MS (FAB, m/z) 188 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 2.25-2.31 (2H, m) 3.20-3.57 (4H, m), 4.42 (1H, s), 4.74 (1H, s)

工程 2

2-[4-[(3*S*)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-ピロリジルオキ

シ] フェニル] 酢酸エチルの合成

4-ヒドロキシフェニル酢酸エチル 6.0 g (33.3 mmol)、(3R)-1-(t-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシピロリジン 6.25 g (33.3 mmol)、トリフェニルフォスフィン 10.5 g (40 mmol) をテトラヒドロフラン 125 ml に溶解しアゾジカルボン酸ジエチル 6.3 ml (40 mmol) を室温に加え、42 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 5.7 g (16.3 mmol) 収率 49%

MS (FAB, m/z) 349 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.24 (3H, t), 1.46 (9H, s), 2.05-2.20 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.40-3.62 (4H, m), 4.15 (2H, q), 4.85 (1H, s), 6.81 (1H, d), 6.83 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.23 (1H, d)

工程 3

2-[4-[(3S)-1-(t-ブトキシカルボニル)-3-ピロリジルオキシ]フェニル]酢酸の合成

2-[4-[(3S)-1-(t-ブトキシカルボニル)-3-ピロリジルオキシ]フェニル]酢酸エチル 750 mg をエタノール 10 ml に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 4 ml を加えた。室温で一晩攪拌した後、溶媒を留去した。1 規定塩酸を加え、酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により従って処理し表題化合物を得た。

収量 830 mg

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 2.00-2.20 (2H, m), 3.42-3.62 (6H, m), 3.85 (1H, brs), 6.80 (2H, d), 7.20 (2H, d)

工程 4

4- [1-tert-ブトキシカルボニル- (3S)-3-ピロリジルオキシ] フェニル酢酸の合成

4- [1-tert-ブトキシカルボニル- (3S)-3-ピロリジルオキシ] フェニル酢酸エチルを出発原料とし、実施例97の工程2と同様の操作により表題化合物を得た。

工程5

N- [2- (3-アミジノフェノキシ) エチル] -4- [1-tert-ブトキシカルボニル- (3S)-3-ピロリジルオキシ] フェニルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

4- [1-tert-ブトキシカルボニル- (3S)-3-ピロリジルオキシ] フェニル酢酸、3- (2-アミノエトキシ) ベンズアミジン 二塩酸塩を出発原料とし、実施例124の工程5と同様に縮合反応及び逆相高速液体クロマトグラフィーによる精製を行い表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 483 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.40 (9H, s), 1.95-2.15 (2H, m), 3.25-3.55 (8H, m), 4.10 (2H, t), 4.90 (1H, brs), 6.84 (2H, d), 7.17 (2H, d), 7.30 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.53 (1H, t), 8.26 (1H, brt), 9.04 (2H, brs), 9.28 (2H, brs)

実施例104

N- [2- (3-アミジノフェノキシ) エチル] -4- [(3S)-3-ピロリジルオキシ] フェニルアセトアミド 二トリフルオロ酢酸塩の合成

N- [2- (3-アミジノフェノキシ) エチル] -4- [1-tert-ブトキシカルボニル- (3S)-3-ピロリジルオキシ] フェニルアセトアミドトリフルオロ酢酸塩を4規定塩化水素のジオキサン溶液に溶解し、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去後、得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填

剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 383 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.05-2.25 (2H, m), 3.20-3.60 (8H, m), 4.10 (2H, t), 7.08 (2H, d), 7.20 (2H, d), 7.30 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.54 (1H, t), 8.36 (1H, brt), 9.19 (2H, brs), 9.31 (2H, brs), 9.33 (2H, brs)

実施例 105

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-(1-アセチル-4-ピペリジン)カルボアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-(1-アセチル-4-ピペリジン)カルボアミドの合成

1-アセチル-4-ピペリジンカルボン酸 175 mg (1.02 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンズニトリル 150 mg (0.92 mmol) を出発原料とし、実施例 1 の工程 4 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 84.4 mg (0.27 mmol) 収率 29%

H-NMR (CDCl₃) δ 1.60-1.77 (2H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.35 (1H, m), 2.65 (1H, m), 3.09 (1H, m), 3.69 (2H, dt), 3.87 (1H, m), 4.06 (2H, t), 4.60 (1H, m), 5.97 (1H, br), 7.12 (1H, d), 7.14 (1H, s), 7.27 (1H, d), 7.40 (1H, t)

工程 2

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-(1-アセチル-4-ピペリジン)カルボアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-(1-アセチル-4-ピペリ

ジン) カルボアミド 75 mg (0.24 mmol) を出発原料とし、実施例 95 の工程 5 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 12.3 mg (0.028 mmol) 収率 12%

MS (ESI, m/z) 333 (MH⁺)

H-NMR (CD₃OD) δ 1.43-1.82 (4H, m), 2.15 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.65 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.60 (2H), 3.95 (1H, m), 4.15 (2H, t), 4.50 (1H, m), 7.31 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.52 (1H, t)

実施例 106 N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-(1S)-10-カンファースルホンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-(1S)-10-カンファースルホンアミドの合成

3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル 700 mg (4.32 mmol) を DMF 20 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 0.75 ml (4.32 mmol)、および DMF 5 ml に溶解した (1S)-(+)-10-カンファースルホニルクロリド 1.08 g (4.32 mmol) を 0℃ で加え、4 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.41 g (3.75 mmol) 収率 87%

MS (ESI, m/z) 377 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) δ 0.88 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.47 (1H, ddd), 1.89-2.15 (5H, m), 2.33 (1H, td), 2.98 (1H, d), 3.46 (1H, d), 3.59 (2H, dt), 4.14 (2H, t), 6.00 (1H, t), 7.15 (1H, d), 7.18 (1H, s), 7.26 (1H, d), 7.39 (1H, t)

工程 2

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] - (1S) - 10-カンファースルホンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] - (1S) - 10-カンファースルホンアミド 1.41 g (3.75 mmol) を出発原料とし、実施例 95 の工程 5 と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 342 mg (0.67 mmol) 収率 18%

MS (ESI, m/z) 394 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.86 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.38 (1H, ddd), 1.78-1.91 (2H, m), 2.17-2.21 (2H, m), 2.52 (1H, d), 2.56 (1H, d), 3.05-3.30 (2H, m), 4.00-4.05 (2H, m), 4.37 (2H, t), 7.34 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.55 (1H, q), 9.13 (2H, s), 9.31 (2H, s)

実施例 107

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] - (1R) - 10-カンファースルホンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] - (1R) - 10-カンファースルホンアミドの合成

3- (2-アミノエトキシ) ベンゾニトリル 700 mg (4.32 mmol)、(1R) - (-) - 10-カンファースルホニルクロリド 1.08 g (4.32 mmol) を出発原料とし、実施例 106 の工程 1 と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 1.33 g (3.54 mmol) 収率 82%

MS (ESI, m/z) 377 (MH⁺)

工程 2

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] - (1R) - 10-カンファースルホンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] - (1R) - 10-カンファースルホンアミド 1.33 g (3.54 mmol) を出発原料とし、実施例 95 の工程 5 と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 320 mg (0.63 mmol) 収率 18%

MS (ESI, m/z) 394 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.86 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.35 (1H, ddd), 1.78-1.91 (2H, m), 2.12-2.21 (2H, m), 2.59 (1H, d), 2.76 (1H, d), 3.11 (1H, d), 3.14 (1H, d), 4.08 (2H, br), 4.37 (2H, br), 7.33 (1H, dd), 7.40 (1H, s), 7.42 (1H, d), 7.56 (1H, t), 7.55 (1H, q), 9.11 (2H, s), 9.31 (2H, s)

実施例 108

1- [2- (3-アミノフェノキシ) エチルカルバモイル] メチル] キヌクリジニウム ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] ブロモアセトアミドの合成

3- (2-アミノエトキシ) ベンズニトリル 1.50 g (9.26 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン 1.77 ml (10.2 mmol) をテトラヒドロフラン 15 ml に溶解し、テトラヒドロフラン 5 ml に溶解したブロモアセチルクロリド 0.92 ml (11.1 mmol) を 0℃ で加え 8 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 2.18 g (7.73 mmol) 収率 83%

MS (ESI, m/z) 305 (M+Na⁺)

H-NMR (CDCl₃) δ 3.76 (2H, dt), 3.98 (2H, d), 4.08 (2H, t), 7.14 (1H, dd),

7.16 (1H, s), 7.28 (1H, dd), 7.39 (1H, td)

工程 2

[1- [2- (3-アミノフェノキシ) エチルカルバモイル] メチル] キヌクリジニウムトリフルオロ酢酸塩の合成

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] ブロモアセトアミド 500 mg (1.77 mmol)、キヌクリジン 196 mg (1.77 mmol) をクロロホルム 5 ml に溶解し、100℃で2時間、さらに室温で15時間攪拌した後、溶媒を留去し油状残渣を得た。こうして得られた油状残渣を実施例 95 の工程 5 と同様の操作に従って処理し表題化合物を得た。

収量 258 mg (0.46 mmol) 収率 26%

MS (ESI, m/z) 331 (M⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.88 (6H, m), 2.07 (1H, br), 3.58 (8H, m), 3.95 (2H, s), 4.14 (2H, t), 7.29 (1H, dd), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.53 (1H, t), 9.02 (1H, t), 9.34 (2H, s), 9.55 (2H, s)

実施例 109

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] - (3-キヌクリジニル) アミノアセトアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] - ブロモアセトアミド 500 mg (1.77 mmol)、3-アミノキヌクリジン塩酸塩 423 mg (2.13 mmol)、炭酸カリウム 586 mg (4.25 mmol)、ヨウ化カリウム 323 mg (1.95 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、0℃で105分、さらに室温で6時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、結晶性物質を

得た。こうして得られた結晶性物質を実施例 95 の工程 5 と同様の操作に従って処理し表題化合物を得た。

収量 80 mg (0.12 mmol) 収率 6.8%

MS (ESI, m/z) 346 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.91-2.03 (4H, m), 2.28-2.38 (1H, m), 3.10-3.40 (5H, m), 3.55 (2H, dd), 3.70-3.83 (2H, m), 4.08 (2H, t), 4.15 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.54 (1H, t), 9.23 (2H, br), 9.46 (2H, br)

実施例 110

3-[2-(2-ナフタレンスルフォニルアミノ)エトキシ]ベンズアミジントリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

3-[2-(2-ナフタレンスルフォニルアミノ)エトキシ]ベンズニトリルの合成

3-(2-アミノエトキシ)ベンズニトリル 163 mg、ジイソプロピルエチルアミン 0.5 ml をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、氷冷下ジメチルホルムアミドに溶解した 2-ナフタレンスルホニルクロリド 250 mg (1.1 mmol) を加え、氷冷下 2 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により表題化合物を得た。

収量 320 mg (0.91 mmol) 収率 91%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.45 (2H, dt), 4.00 (2H, t), 5.05 (1H, br), 6.96 (1H, s), 6.97 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.59-7.70 (2H, m), 7.82-7.98 (4H, m), 8.46 (1H, s)

工程 2

3-[2-(2-ナフタレンスルフォニルアミノ)エトキシ]ベンズアミジン

トリフルオロ酢酸塩の合成

3-[2-(2-ナフタレンスルフォニルアミノ)エトキシ]ベンゾニトリル
300mg (0.85mmol)を出発原料とし、実施例95の工程5と同様の操
作により表題化合物を得た。

収量 168mg (0.35mmol) 収率 41%

MS (FAB, m/z) 384 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.20 (2H, br), 4.10 (2H, br), 7.14 (1H, d), 7.22 (1H,
s), 7.33 (1H, d), 7.44 (1H, t), 7.60-8.20 (7H, m), 8.41 (1H, s), 9.10 (4H,
br)

実施例111

3-[2-(4-アミジノベンゼンスルフォニルアミノ)エトキシ]ベンズアミ
ジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程1

3-[2-(4-ブロモベンゼンスルフォニルアミノ)エトキシ]ベンゾニトリ
ルの合成

4-ブロモベンゼンスルホニルクロリド460mg (1.8mmol)、3-
(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル294mg (1.8mmol)を出発原
料とし、実施例110の工程1と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 604mg (1.7mmol) 収率 94%

H-NMR (CDCl₃) δ 3.40 (2H, dt), 4.02 (2H, t), 5.00 (1H, br), 7.03 (1H, d),
7.50 (1H, s), 7.27 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.65 (2H, d), 7.75 (2H, d)

工程2

3-[2-(4-シアノベンゼンスルフォニルアミノ)エトキシ]ベンゾニトリ
ルの合成

3-[2-(4-ブロモベンゼンスルフォニルアミノ)エトキシ]ベンゾニト

リル 300 mg (0.84 mmol) を N-メチルピロリドン 1 ml に溶解し、シアン化銅 (I) 76 mg (0.84 mmol) を加え 140 °C で一晩撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 45 mg (0.14 mmol) 収率 16 %

MS (ESI, m/z) 350 (MNa⁺)

H-NMR (CDCl₃) δ 3.25 (2H, dt), 4.05 (2H, t), 5.15 (1H, br), 7.40 (1H, d), 7.50 (1H, s), 7.28 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.82 (2H, d), 8.01 (2H, d) ．
また同時に、4-[2-(3-シアノフェノキシ)エチルスルファモイル]ベンズアミドを得た。

収量 21 mg (0.06 mmol) 収率 7 %

H-NMR (CD₃OD) δ 3.35 (2H, t), 4.00 (2H, t), 7.10 (1H, d), 7.15 (1H, s), 7.39 (1H, t), 7.92-8.01 (4H, m)

工程 3

3-[2-(4-アミジノベンゼンスルフォニルアミノ)エトキシ]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[2-(4-シアノベンゼンスルフォニルアミノ)エトキシ]ベンゾニトリル 40 mg (0.14 mmol) を出発原料とし、実施例 95 の工程 5 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 9.0 mg (0.015 mmol) 収率 11 %

MS (ESI, m/z) 362 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.20 (2H, dt), 4.10 (2H, t), 7.21 (1H, d), 7.33 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.51 (1H, t), 7.98-8.05 (4H, m), 8.41 (1H, br) 9.25 (2H, br), 9.30 (2H, br), 9.48 (4H, br)

実施例 112

4- [2- (3-アミノフェノキシ) エチルスルファモイル] ベンズアミド
トリフルオロ酢酸塩の合成

4- [2- (3-シアノフェノキシ) エチルスルファモイル] ベンズアミド 20
mg (0. 058 mmol) を出発原料とし、実施例 95 の工程 5 と同様の操作
により表題化合物を得た。

収量 5 mg (0. 010 mmol) 収率 17 %

MS (ESI, m/z) 363 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.20 (2H, dt), 4.05 (2H, q), 7.20 (1H, d), 7.31 (1H,
s), 7.37 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.59 (1H, br), 7.89 (2H, d), 8.02 (2H, d),
8.10 (1H, br), 8.14 (1H, br), 9.05 (2H, br), 9.30 (2H, br)

実施例 113

3- [2- (4-ブロモベンゼンスルフォニルアミノ) エトキシ] ベンズアミジ
ン トリフルオロ酢酸塩の合成

3- [2- (4-ブロモベンゼンスルフォニルアミノ) エトキシ] ベンゾニト
リル 40 mg (0. 11 mmol) を出発原料とし、実施例 95 の工程 5 と同様
の操作により表題化合物を得た。

収量 26 mg (0. 04 mmol) 収率 36 %

MS (ESI, m/z) 398 (MH⁺), 400 ((M+2)H⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.20 (2H, dt), 4.05 (2H, t), 7.20 (1H, d), 7.28 (1H,
s), 7.38 (1H, d), 7.51 (1H, t), 7.73-7.82 (4H, m), 8.10 (1H, br), 9.10
(2H, br), 9.28 (2H, br)

実施例 114

N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] -N-フェニルメチル-4-ア
ミジノベンズアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] -N-フェニルメチル-4-シア
ノベンズアミドの合成

水素化ナトリウム (油性 60%) 28 mg (0.7 mmol) をジメチルホル
ムアミド中氷冷下撹拌した。N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] -4
-シアノベンズアミド 200 mg (0.69 mmol) を少量のジメチルホルムア
ミドに溶解して加えた。水素の発生が終わった後にベンジルブロミド 257 mg
(1.5 mmol) を加えた後、室温で2時間撹拌した。溶媒を減圧留去した後
に1N塩化水素を加え酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例1の工程1と同様の単
離操作により表題化合物を得た。

収量 315 mg (0.83 mmol) 収率 >100%

H-NMR (CDCl₃) アミドの回転異性体 A、B の 1 : 3 混合物 δ

3.30 (2H, brs, A), 3.85 (2H, brs, B), 3.85 (2H, brs, A), 4.25 (2H, brs,
B), 4.61 (2H, brs, B), 4.85 (2H, brs, A), 6.90-7.75 (13H, m)

工程 2

N- [2- (3-アミジノフェノキシ) エチル] -N-フェニルメチル-4-ア
ミジノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩

N- [2- (3-シアノフェノキシ) エチル] -N-フェニルメチル-4-シ
アノベンズアミド 300 mg (0.79 mmol) を用いて実施例95の工程5
と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 152 mg (0.24 mmol) 収率 30%

MS (ESI, m/z) 416 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) アミドの回転異性体 A、B の 1 : 1 混合物 δ

3.55 (2H, brs, A or B), 3.75 (2H, brs, A or B), 4.10 (2H, brs, A or B),
4.30 (2H, brs, A or B), 4.60 (2H, brs, A or B), 4.80 (2H, brs, A or B),
7.20-7.95 (13H, m), 9.20-9.50 (8H, m)

実施例 115

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-N-メチル-4-アミノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-N-メチル-4-シアノベンズアミドの合成 N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-シアノベンズアミド 200 mg (0.69 mmol)、ヨウ化メチル 500 mg (過剰量)を出発原料とし実施例 114 の工程 1 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 221 mg (0.73 mmol) 収率 >100%

¹H-NMR (CDCl₃) アミドの回転異性体 A、B の 1 : 3 混合物 δ

3.15 (3H, brs, B), 3.20 (3H, brs, A), 3.70 (2H, brs, A), 3.95 (2H, brs, B), 4.05 (2H, brs, A), 4.30 (2H, brs, B), 7.04-7.20 (2H, m), 7.28 (1H, d), 7.40 (1H, t), 7.49-7.59 (2H, m), 7.72 (2H, d)

工程 2

N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-N-メチル-4-アミノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-N-メチル-4-シアノベンズアミド 200 mg (0.66 mmol)を出発原料とし実施例 95 の工程 5 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 130 mg (0.23 mmol) 収率 35%

MS (ESI, m/z): 340 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) アミドの回転異性体 A、B の 1 : 1 混合物 δ

3.00 (3H, s, A or B), 3.05 (3H, s, A or B), 3.62 (2H, s, A or B), 3.90 (2H, s, A or B), 4.15 (2H, s, A or B), 4.35 (2H, s, A or B), 7.22-7.70 (6H, m), 7.90 (2H, d), 9.18-9.42 (8H, m)

実施例 116

N-[(1S)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-ベンジルエチル]-4-
-アミノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N-[(1S)-1-ベンジル-2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-
-シアノベンズアミドの合成

L-フェニルアラニンメチルエステル 塩酸塩 4.5 g (20.9 mmol)
を出発原料とし中間体を精製することなく実施例 117 工程 1 と同様の操作を行
い粗製物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得
た。

収量 1.03 g (2.70 mmol) 収率 12.9%

MS (ESI, m/z) 489 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) δ 3.15 (2H, d), 4.01-4.18 (2H, m), 4.63-4.80 (1H, m), 6.67
(1H, d), 7.15-7.42 (9H, m), 7.67 (2H, d), 7.81 (2H, d)

工程 2

N-[(1S)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-ベンジルエチル]-4-
-アミノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[(1S)-1-ベンジル-2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-
-シアノベンズアミド 1.03 g (2.70 mmol) を用い実施例 117 工程
2 と同様操作を行い表題化合物を得た。

収量 305 mg (0.474 mmol) 収率 17.6%

MS (ESI, m/z) 416 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.95-3.17 (2H, m), 4.12-4.27 (2H, m), 4.55-4.62 (1H,
m), 7.17-7.85 (2H, d), 7.97 (2H, d), 8.80 (1H, d), 9.24 (2H, br), 9.30
(2H, br), 9.42 (4H, br)

実施例 117

N-[(1R)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-ベンジルエチル]-4-
-アミノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N-[(1R)-1-ベンジル-2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-
-シアノベンズアミドの合成

D-フェニルアラニンメチルエステル 塩酸塩 4.5 g (20.9 mmol)
を出発原料とし中間体を精製することなく実施例 150 の工程 2、4、5、6、
実施例 1 の工程 3、4 と同様の操作を順次行い粗製物を得た。シリカゲルカラム
クロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 0.95 g (2.49 mmol) 収率 11.9%

MS (ESI, m/z) (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) δ 3.17 (2 H, d), 4.01-4.17 (2 H, m), 4.67-4.80 (1 H, m),
6.38 (1 H, d), 7.08-7.42 (9 H, m), 7.75 (2 H, d), 7.82 (2 H, d)

工程 2

N-[(1R)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-ベンジルエチル]-4-
-アミノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[(1R)-1-ベンジル-2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-
-シアノベンズアミド 0.95 g (2.49 mmol) を用い実施例 150 の工
程 7 と同様操作を行い表題化合物を得た。

収量 188 mg (0.474 mmol) 収率 17.6%

MS (ESI, m/z) 416 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.95-3.18 (2H, m), 4.17-4.27 (2H, m), 4.52-4.62 (1H,
m), 7.19-7.57 (9H, m), 7.85 (2H, d), 7.98 (2H, d), 8.79 (1H, d), 9.24 (2H,
br), 9.32 (2H, br), 9.42 (4H, br)

実施例 118

(3R)-3-(4-アミノベンゾイルアミノ)-4-(3-アミノフェノキシ)ブタン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

(3R)-3-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-シアノフェノキシ)ブタン酸ベンジルの合成

N-t-ブトキシカルボニル-D-アスパラギン酸-β-ベンジルエステル 3.23 g (10.0 mmol)、トリエチルアミン 1.39 ml (10.0 mmol) をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、氷冷下クロロギ酸エチル 0.96 ml (10.0 mmol) を加え 20 分間攪拌した。生じた析出物を吸引濾過により除去し、濾液に氷 5 g、水素化ホウ素ナトリウム 0.76 g (20.0 mmol) を氷冷下加え 1.5 時間攪拌した。ここに 1 規定塩化水素水溶液を 20 ml を加え室温で更に 1 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し油状残渣を得た。こうして得られた油状残渣をテトラヒドロフラン 36 ml に溶解し、3-シアノフェノール 0.96 g (8.04 mmol)、トリフェニルホスフィン 2.30 g (8.77 mmol)、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液) 3.50 g (8.04 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.80 g (4.38 mmol) 収率 44%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 2.79 (2H, d), 4.00 (1H, dd), 4.06 (1H, dd), 4.41 (1H, br), 5.13 (2H, s), 5.56 (1H, br), 7.05-7.18 (4H, m), 7.21-7.38 (5H, m)

工程 2

(3R)-3-(4-シアノベンゾイルアミノ)-4-(3-シアノフェノキシ)

ブタン酸ベンジルの合成

(3R) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (3 - シアノフェノキシ) ブタン酸ベンジル 1.8 g (4.38 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 20 ml に溶解し、0℃で6時間攪拌した。溶媒を留去し得られた油状残渣をジクロロメタン 5 ml に溶解し、氷冷下 4 - シアノ安息香酸クロリド 1.09 g (6.58 mmol)、トリエチルアミン 1.22 ml (8.76 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.21 g (2.75 mmol) 収率 63%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.86 (1H, dd), 2.95 (1H, dd), 4.12 (1H, dd), 4.20 (1H, dd), 4.85 (1H, br), 5.16 (2H, s), 7.09 (1H, d), 7.11 (1H, dd), 7.24-7.40 (7H, m), 7.72 (2H, d), 7.83 (2H, d)

工程 3

(3R) - 3 - (4 - アミジノベンゾイルアミノ) - 4 - (3 - アミジノフェノキシ) ブタン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(3R) - 3 - (4 - シアノベンゾイルアミノ) - 4 - (3 - シアノフェノキシ) ブタン酸ベンジル 1.21 g (2.75 mmol) を塩化水素を 30% 含有する (W/V) エタノール 20 ml に加え、室温で一晩攪拌した。続いて室温でアンモニアを 10% 含有する (w/v) エタノール溶液 30 ml に溶解して室温で二晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 0.456 mg (0.713 mmol) 収率 25.9%

MS (ESI, m/z) 412 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.15(3H, t), 2.82(2H, d), 4.07(2H, q), 4.12 (1H, dd), 4.24 (1H, dd), 4.72 (1H, br), 7.33 (1H, d), 7.39 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.54 (1H, dd), 7.91 (2H, d), 8.02 (2H, d), 8.84 (1H, d), 9.16 (2H, s), 9.28 (4H, s), 9.42 (2H, s)

実施例 119

(3R) - 3 - (4 - アミノベンゾイルアミノ) - 4 - (3 - アミノフェノキシ) ブタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(3R) - 3 - (4 - アミノベンゾイルアミノ) - 4 - (3 - アミノフェノキシ) ブタン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩 0.466 g (0.729 mmol) を濃塩酸 10 ml に溶解し 40℃ で 6 時間攪拌した。塩化水素を留去し得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 0.151 mg (0.247 mmol) 収率 46%

MS (ESI, m/z) 384 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.74 (2H, d), 4.13 (1H, dd), 4.24 (1H, dd), 4.69 (1H, ddt), 7.35 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.41 (1H, s), 7.55 (1H, dd), 7.91 (2H, d), 8.03 (2H, d), 8.81 (1H, d), 9.20 (2H, s), 9.28 (2H, s), 9.33 (2H, s), 9.43 (2H, s)

実施例 120

(4R) - 4 - (4 - アミノベンゾイルアミノ) - 5 - (3 - アミノフェノキシ) ペンタン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

(4R) - 4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (3 - シアノフェノキシ) ペンタン酸ベンジルの合成

N - t - ブトキシカルボニル - D - グルタミン酸 - γ - ベンジルエステル 3.37 g (10.0 mmol) を出発原料とし (3R) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (3 - シアノフェノキシ) ブタン酸ベンジルの合成と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 3.20 g (7.54 mmol) 収率 75.4%

H-NMR (CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 1.69 (2H, br), 2.02 (2H, br), 3.98 (2H, br), 4.83 (1H, br), 5.11 (2H, s), 7.04-7.16 (4H, m), 7.24-7.40 (5H, m)

工程 2

(4R) - 4 - (4 - シアノベンゾイルアミノ) - 5 - (3 - シアノフェノキシ) ペンタン酸ベンジルの合成

(4R) - 4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (3 - シアノフェノキシ) ペンタン酸ベンジル 3.20 g (7.54 mmol) を出発原料とし、(3R) - 3 - (4 - シアノベンゾイルアミノ) - 4 - (3 - シアノフェノキシ) ブタン酸ベンジルの合成と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 2.16 g (4.76 mmol) 収率 63.2%

H-NMR (CDCl₃) δ 2.10-2.28 (2H, m), 2.54 (1H, ddd), 2.69 (1H, ddd), 4.10 (1H, dd), 4.18 (1H, dd), 4.48 (1H, br), 5.12 (2H, s), 7.00 (1H, br), 7.14-7.19 (2H, m), 7.24-7.41 (7H, m), 7.72 (2H, d), 7.87 (2H, d)

工程 3

(4R) - 4 - (4 - アミジノベンゾイルアミノ) - 5 - (3 - アミジノフェノキシ) ペンタン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(4R) - 4 - (4 - シアノベンゾイルアミノ) - 5 - (3 - シアノフェノキシ) ペンタン酸ベンジル 2.16 g (4.76 mmol) を出発原料とし、(3R)

— 3 — (4-アミノベンゾイルアミノ) — 4 — (3-アミノフェノキシ) ブタン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 1.78 g (2.72 mmol) 収率 57.2%

MS (ESI, m/z) 426 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.15 (3H, t), 1.88-1.98 (1H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 2.45 (2H, ddd), 4.03 (2H, q), 4.11 (1H, dd), 4.19 (1H, dd), 4.38 (1H, br), 7.34 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.54 (1H, dd), 7.91 (2H, d), 8.05 (2H, d), 8.66 (1H, d), 9.17 (2H, s), 9.29 (4H, s), 9.42 (2H, s)

実施例 121

(4R) — 4 — (4-アミノベンゾイルアミノ) — 5 — (3-アミノフェノキシ) ペンタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(4R) — 4 — (4-アミノベンゾイルアミノ) — 5 — (3-アミノフェノキシ) ペンタン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩 1.02 g (1.56 mmol) を出発原料とし、(3R) — 3 — (4-アミノベンゾイルアミノ) — 4 — (3-アミノフェノキシ) ブタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 261 mg (0.417 mmol) 収率 26.7%

MS (ESI, m/z) 398 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.84-1.96 (1H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.37 (2H, ddd), 4.11 (1H, dd), 4.20 (1H, dd), 4.38 (1H, br), 7.33 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.91 (2H, d), 8.05 (2H, d), 8.65 (1H, d), 9.18 (2H, s), 9.26 (2H, s), 9.29 (2H, s), 9.41 (2H, s)

実施例 122

N — [3 — (3-アミノフェノキシ) プロピル] — 4 — アミノベンズアミド

ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4- [3- (3-アミノフェノキシ) プロピルカルバモイル安息香酸エチル
トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N- (3-ブロモプロピル) -t-ブチルカルバマートの合成

3-ブロモプロピルアミン 臭化水素酸塩 18.4 g (84.2 mmol)、
ジ-t-ブチルジカルボネート 13.1 g (60.0 mmol) を出発原料とし、
実施例 1 の工程 1 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 11.8 g (50.0 mmol) 収率 83%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.42 (9H, s), 2.05 (2H, tt), 3.25 (2H, dt), 3.45 (2H, t), 4.70 (1H, br)

工程 2

3- [3- (t-ブトキシカルボニルアミノ) プロポキシ] ベンゾニトリルの合
成

N- (3-ブロモプロピル) -t-ブチルカルバマート 6 g (25.2 mmol)、3-ヒドロキシベンゾニトリル 2 g (16.8 mmol) を出発原料とし、実施例 1 の工程 2 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 4.51 g (16.3 mmol) 収率 96%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.42 (9H, s), 2.00 (2H, tt), 3.35 (2H, dt), 4.05 (2H, t), 4.70 (1H, br), 7.12 (1H, d), 7.14 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.37 (1H, t)

工程 3

3- (3-アミノプロポキシ) ベンゾニトリル 塩酸塩の合成

3- [3- (t-ブトキシカルボニルアミノ) プロポキシ] ベンゾニトリル 1 g (3.6 mmol) を出発原料とし、実施例 1 の工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 758 mg (3.6 mmol) 収率 100%

工程 4

N-[3-(3-シアノフェノキシ)プロピル]-4-シアノベンズアミドの合成

3-(3-アミノプロポキシ)ベンゾニトリル 塩酸塩 100 mg (0.47 mmol)、4-シアノ安息香酸 77 mg (0.52 mmol) を出発原料とし、実施例 1 の工程 4 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 124 mg (0.41 mmol) 収率 87%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.18 (2H, tt), 3.70 (2H, dt), 4.15 (2H, t), 6.50 (1H, br), 7.15 (1H, d), 7.18 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.75 (2H, d), 7.85 (2H, d)

工程 5

N-[3-(3-アミジノフェノキシ)プロピル]-4-アミジノベンズアミド
二トリフルオロ酢酸塩の合成

4-[3-(3-アミジノフェノキシ)プロピルカルバモイル]安息香酸エチル
トリフルオロ酢酸塩の合成

N-[3-(3-シアノフェノキシ)プロピル]-4-シアノベンズアミド
125 mg (0.41 mmol) を出発原料とし、実施例 9 の工程 5 と同様の操作により表題化合物を得た。

N-[3-(3-アミジノフェノキシ)プロピル]-4-アミジノベンズアミド
二トリフルオロ酢酸塩:

収量 3 mg (0.01 mmol) 収率 2%

MS (ESI, m/z) 340 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.05 (2H, tt), 3.50 (2H, dt), 4.18 (2H, t), 7.31 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.89 (2H, d), 8.04 (2H, d),

8.80 (1H, br), 9.10 (2H, br), 9.20 (2H, br), 9.30 (2H, br), 9.40 (2H, br)

4- [3- (3-アミノフェノキシ) プロピルカルバモイル安息香酸エチル

トリフルオロ酢酸塩:

MS (ESI, m/z) 370 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.35 (3H, t), 2.05 (2H, tt), 3.45 (2H, dt), 4.15 (2H, t), 4.35 (2H, q), 7.32 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.37 (2H, s), 7.55 (1H, t), 7.97 (2H, d), 8.04 (2H, d), 8.75 (1H, br), 9.05 (2H, br), 9.27 (2H, br)

実施例 1 2 3

N- [3- (3-アミノフェノキシ) プロピル] - (1-アセチル-4-ピペリジン) カルボアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N- [3- (3-シアノフェノキシ) プロピル] - (1-アセチル-4-ピペリジン) カルボアミドの合成

(1-アセチル-4-ピペリジン) カルボン酸 89 mg (0.52 mmol)、
3- (3-アミノプロポキシ) ベンゾニトリル 塩酸塩 100 mg (0.47 mmol) を出発原料とし、実施例 1 の工程 4 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 98 mg (0.30 mmol) 収率 64%

H-NMR (CDCl₃) δ 1.50-1.90 (4H, m), 2.05 (2H, tt), 2.30 (1H, m), 2.65 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.45 (2H, dt), 3.85 (1H, m), 4.05 (2H, t), 4.60 (1H, m), 5.75 (1H, br), 7.15 (1H, d), 7.15 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.40 (1H, t)

工程 2

N- [3- (3-アミノフェノキシ) プロピル] - (1-アセチル-4-ピペリジン) カルボアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。収量 458

mg (1.94 mmol) 収率 33%

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.45 (9H, s), 6.95 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.35 (1H, d), 7.38 (1H, s), 8.90 (2H, br), 9.65 (1H, br)

工程 3

N-*t*-ブトキシカルボニル-3-[3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]ベンズアミジンの合成

N-*t*-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンズアミジン、N-(3-ブロモプロピル)-*t*-ブチルカルバマートを出発原料とし実施例 1 の工程 2 と同様の操作により表題化合物を得た。H-NMR (CDCl₃) δ 1.42 (9H, s), 1.55 (9H, s), 3.52 (2H, dt), 4.05 (2H, t), 4.95 (1H, br), 7.03 (1H, d), 7.33 (1H, t), 7.41 (1H, br), 7.47 (1H, br)

工程 4

3-(3-アミノプロポキシ)ベンズアミジン二塩酸塩の合成

3-[3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]-N-*t*-ブトキシカルボニルベンズアミジンを出発原料とし実施例 1 の工程 3 と同様の操作により表題化合物を得た。

H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.20 (2H, br), 4.30 (2H, br), 7.34 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.51 (1H, s), 7.56 (1H, t), 8.38 (3H, br), 9.29 (2H, br), 9.50 (2H, br)

工程 5

N-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]-4-ピペリジンカルボアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジン)カルボン酸 30 mg (0.13 mmol)、N-メチルモルホリン 12 mg (0.12 mmol) をジメチ

ルホルムアミド 5 ml に溶解し、氷冷下クロロギ酸エチルを 13 mg (0.12 mmol) 加え、5 分後 3-[(3-アミノプロピル) オキシ] ベンズアミジン
ニトリフルオロ酢酸塩 50 mg (0.12 mmol) 及び N-メチルモルホリン
24 mg (0.24 mmol) をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解したものを
加え、室温で 4 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗
製物を得た。このものを 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 10 ml に溶解し室温
で 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合
型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフル
オロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、
目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 : 32 mg (0.06 mmol) 収率 50%

MS (ESI, m/z) 305. (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.62-1.95 (6H, m), 2.40 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.20-3.
38 (4H, m), 4.10 (2H, t), 7.28 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.39 (1H, d),
7.53 (1H, t), 8.04 (1H, br), 8.46 (1H, br), 8.78 (1H, br), 9.30 (2H, br),
9.42 (2H, br)

実施例 125

N-[3-(3-アミノフェノキシ) プロピル] -4-アミノベンズアミド
ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4-(t-ブトキシカルボニルアミノ) 安息香酸エチルの合成

4-アミノ安息香酸エチル、ジ-t-ブチルジカルボネートを出発原料とし、
実施例 1 の工程 1 と同様の操作により表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.38 (3H, t), 1.55 (9H, s), 4.35 (2H, q), 6.65 (1H, br)
, 7.42 (2H, d), 7.95 (2H, d)

工程 2

4- (t-ブトキシカルボニルアミノ) 安息香酸の合成

4- (t-ブトキシカルボニルアミノ) 安息香酸エチルを出発原料とし、実施例 97 の工程 2 と同様の操作により表題化合物を得た。

工程 3

N- [3- (3-アミノフェノキシ) プロピル] -4-アミノベンズアミド
ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3- (アミノプロポキシ) ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩 50 mg (0.126 mmol)、4- (t-ブトキシカルボニルアミノ) 安息香酸 4-[t-ブトキシカルボニルアミノ]安息香酸 30 mg (0.126 mmol) を出発原料とし、実施例 124 の工程 5 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 9.5 mg (0.018 mmol) 収率 15%

MS (ESI, m/z) 313 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.95 (2H, tt), 3.35 (2H, dt), 4.10 (2H, t), 6.57 (2H, d), 7.30 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.53 (1H, t), 7.58 (2H, d), 8.08 (1H, br), 9.10 (2H, br), 9.30 (2H, br)

実施例 126

N- [3- (3-アミノフェノキシ) プロピル] -4- (アミノメチル) ベンズアミドニトリフルオロ酢酸塩の合成

3- (アミノプロポキシ) ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩 80 mg (0.19 mmol)、4- (t-ブトキシカルボニルアミノ) メチル安息香酸 48 mg (0.19 mmol) を出発原料とし、実施例 124 の工程 5 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 25 mg (0.045 mmol) 収率 24%

MS (ESI, m/z) 327 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.00 (2H, tt), 3.40 (2H), 4.02-4.18(4H, m), 7.29 (1H, d), 7.36-7.40 (2H, m), 7.48-7.54 (3H, m), 7.88 (2H, d), 8.38 (3H, br), 8.60 (1H, br), 9.30 (2H, br), 9.42 (2H, br)

実施例 127

N-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]-3-アミノベンズアミド
二トリフルオロ酢酸塩の合成

3-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピルカルバモイル]安息香酸エチル
トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N-[3-(3-シアノフェノキシ)プロピル]-3-シアノベンズアミドの合
成

3-シアノ安息香酸、3-(3-アミノプロポキシ)ベンゾニトリル 塩酸塩
を出発原料とし、実施例 1 の工程 4 と同様の操作により表題化合物を得た。

工程 2

N-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]-3-アミノベンズアミド
二トリフルオロ酢酸塩の合成

3-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピルカルバモイル]安息香酸エチル
トリフルオロ酢酸塩の合成

N-[3-(3-シアノフェノキシ)プロピル]-3-シアノベンズアミド
125 mg (0.41 mmol) を出発原料とし、実施例 95 の工程 5 と同様の
操作により表題化合物を得た。

N-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]-3-アミノベンズアミド
二トリフルオロ酢酸塩:

収量 3 mg (0.005 mmol) 収率 1%

MS (ESI, m/z) 340 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.05 (2H, tt), 3.50 (2H, dt), 4.20 (2H, t), 7.31 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.54 (1H, t), 7.72 (1H, t), 7.94 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.75 (1H, br), 9.11 (2H, br), 9.21 (2H, br), 9.27 (2H, br), 9.38 (2H, br)

3 - [3 - (3 - アミノフェノキシ) プロピルカルバモイル] 安息香酸エチル
トリフルオロ酢酸塩:

MS (ESI, m/z) 370 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.35 (3H, t), 2.05 (2H, tt), 3.50 (2H, dt), 4.15 (2H, t), 4.35 (2H, q), 7.32 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.54 (1H, t), 7.63 (1H, t), 8.09 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.78 (1H, br), 9.15 (2H, br), 9.28 (2H, br)

実施例 128

3 - [3 - (2 - ナフタレンスルホニルアミノ) プロポキシ] ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

3 - [3 - (2 - ナフタレンスルホニルアミノ) プロポキシ] ベンゾニトリルの合成

2 - ナフタレンスルホニルクロリド、3 - (3 - アミノプロポキシ) ベンゾニトリルを出発原料とし、実施例 110 の工程 1 と同様の操作により表題化合物を得た。

H-NMR (CDCl₃) δ 2.00 (2H, tt), 3.25 (2H, dt), 3.95 (2H, t), 4.80 (1H, br), 6.95 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.55-7.70 (2H, m), 7.80-8.00 (4H, m), 8.42 (1H, s)

工程 2

3 - [3 - (2 - ナフタレンスルホニルアミノ) プロポキシ] ベンズアミジン

トリフルオロ酢酸塩の合成

3-[3-(2-ナフタレンスルフォニルアミノ)プロポキシ]ベンゾニトリル 300 mg (0.82 mmol) を出発原料とし、実施例 95 の工程 5 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 169 mg (0.34 mmol) 収率 41%

MS (FAB, m/z) 384 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.85 (2H, tt), 3.00 (2H, dt), 4.00 (2H, t), 7.17 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.45 (1H, t), 7.62-8.16 (7H, m), 8.43 (1H, s), 9.18 (2H, br), 9.24 (2H, br)

実施例 129

N-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]-(2R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

3-(アミノプロポキシ)ベンズアミジン 二塩酸塩 30 mg (0.11 mmol)、N-ベンジルオキシカルボニル-D-アラニン 25.8 mg (0.135 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 23.0 mg (0.17 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 25.9 mg (0.135 mmol)、N-メチルモルホリン 23 mg (0.23 mmol) をジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、一晚攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いて、得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 5 mg (0.01 mmol) 収率 7%

MS (ESI, m/z) 399 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.20 (3H, d), 1.90 (2H, tt), 3.25 (2H, dt), 3.92-4.10 (3H, m), 5.00 (2H, m), 7.26-7.44 (8H, m), 7.53 (1H, t), 7.97 (1H, br), 9.10 (2H, br), 9.30 (2H, br)

実施例 130

N-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]-(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

3-(アミノプロポキシ)ベンズアミジン 二塩酸塩 30 mg (0.11 mmol)、N-ベンジルオキシカルボニル-L-アラニン 26 mg (0.135 mmol)を出発原料とし、実施例 124 の工程 5 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 17 mg (0.03 mmol) 収率 22%

MS (ESI, m/z) 399 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.20 (3H, d), 1.90 (2H, tt), 3.25 (2H, dt), 3.92-4.10 (3H, m), 5.00 (2H, m), 7.26-7.44 (8H, m), 7.53 (1H, t), 7.97 (1H, br), 9.10 (2H, br), 9.30 (2H, br)

実施例 131

(4S)-4-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]カルバモイル-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ブタン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

3-(アミノプロポキシ)ベンズアミジン 二塩酸塩 30 mg (0.11 mmol)、N-ベンジルオキシカルボニル-L-グルタミン酸- γ -t-ブチルエステル 46 mg (0.135 mmol)を出発原料とし、実施例 129 の工程 1 と同様の操作により表題化合物の t-ブチルエステルを得た。続いてこのものを 4 規定塩化水素のジオキサン溶液に溶解し、5 時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/

v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 12 mg (0.02 mmol) 収率 15%

MS (ESI, m/z) 457 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.70-1.95 (4H, m), 2.25 (2H, t), 3.23 (2H, dt), 3.85-4.05 (3H, m), 4.95-5.05 (2H, m), 7.27-7.38 (7H, m), 7.44 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.02 (1H, t), 9.00 (2H, br), 9.30 (2H, br)

実施例 132

N-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]-(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-イミダゾリル)プロパンアミドニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]-(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[1-(4-トルエンスルホニル)-4-イミダゾリル]プロパンアミドニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-(アミノプロポキシ)ベンズアミジン 二塩酸塩、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[1-(4-トルエンスルホニル)-4-イミダゾリル]プロピオン酸を出発原料とし実施例 124 の工程 5 と同様の操作により表題化合物を得た。

工程 2

N-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]-(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-イミダゾリル)プロパンアミドニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]-(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[1-(4-トルエンスルホニル)-4-イミ

ダゾリル] プロパンアミド ニトリフルオロ酢酸塩 40 mg (0.05 mmol)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール 13.5 mg (0.1 mmol) をテトラヒドロフラン 2 ml に溶解し、室温で一晩搅拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 23 mg (0.035 mmol) 収率 70%

MS (ESI, m/z) 431 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.35 (9H, s), 1.85 (2H, tt), 2.80-3.10 (2H, m), 3.25 (2H, dt), 4.05 (2H, t), 4.20 (1H, m), 7.11 (1H, d), 7.26-7.40 (4H, m), 7.53 (1H, t), 8.03 (1H, br), 8.95 (1H, s), 9.15 (2H, br), 9.25 (2H, br)

実施例 133

N-[3-(3-アミジノフェノキシ)プロピル]-(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(4-イミダゾリル)プロパンアミドニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

(2S)-2-アミノ-3-[1-(4-トルエンシルホニル)-4-イミダゾリル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[1-(4-トルエンシルホニル)-4-イミダゾリル]プロピオン酸 5 g をトリフルオロ酢酸中、室温で 2 時間搅拌した。溶媒を留去し、残渣をジクロロメタンに懸濁して濾取、真空乾燥により表題化合物を得た。

収量 6.00 g

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.40 (3H, s), 3.00 (2H, m), 4.18 (1H, brs), 7.48-7.56

(3H, m), 7.96 (2H, d), 8.20 (3H, brs), 8.36 (1H, d)

工程 2

(2S) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3 - [1 - (4 - トルエンスルホニル) - 4 - イミダゾリル]プロピオン酸 の合成

(2S) - 2 - アミノ - 3 - [1 - (4 - トルエンスルホニル) - 4 - イミダゾリル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩 1 g (2.4 mmol)、炭酸水素ナトリウム 840 mg (10 mmol) を水 30 ml に溶解し、そこへベンジルクロロホルマー 2.4 ml (15 mmol) をエーテル 30 ml に溶解し加えた。室温で 4 時間攪拌した後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えエーテルで水層を洗浄した。続いて水層に塩酸を加え酸性にし、酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により表題化合物を得た。

収量 628 mg

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.30 (3H, s), 2.90-3.20 (2H, m), 4.35 (1H, brs), 5.00-5.10 (3H, m), 7.12 (2H, d), 7.27-7.40 (7H, m), 7.49 (2H, d)

工程 3

N - [3 - (3 - アミジノフェノキシ) プロピル] - (2S) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - イミダゾリル) プロパンアミドニトリフルオロ酢酸塩の合成

(2S) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3 - [1 - (4 - トルエンスルホニル) - 4 - イミダゾリル] プロピオン酸、3 - (アミノプロポキシ) ベンズアミジン 二塩酸塩を出発原料とし、実施例 124 の工程 5 と同様の操作により表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 465 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.90 (2H, tt), 2.85-3.15 (2H, m), 3.25 (2H, dt), 4.05 (2H, t), 4.30 (1H, m), 4.95-5.05 (2H, m), 7.24-7.40 (9H, m), 7.53 (1H,

t), 8.50 (1H, br), 8.96 (1H, s), 9.17 (2H, brs), 9.28 (2H, brs)

実施例 134

N-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]-(2S, 3S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-メチルペンタンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

3-(アミノプロポキシ)ベンズアミジン 二塩酸塩 70 mg (0.28 mmol)、N-ベンジルオキシカルボニル-L-イソロイシン 70 mg (0.26 mmol) を出発原料とし、実施例 124 の工程 5 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 33 mg (0.06 mmol) 収率 23%

MS (ESI, m/z) 441 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.78-0.83 (6H, m), 1.10 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.90 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.80 (1H, t), 4.05 (2H, t), 5.00 (2H, m), 7.22-7.40 (8H, m), 7.55 (1H, t), 8.05 (1H, br), 9.03 (2H, br), 9.30 (2H, br)

実施例 135

N-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]-(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-アミノヘキサンアミド 二トリフルオロ酢酸塩の合成

3-(アミノプロポキシ)ベンズアミジン 二塩酸塩 70 mg (0.28 mmol)、N- α -ベンジルオキシカルボニル-N- ϵ -t-ブトキシカルボニル-L-リジン 99 mg (0.26 mmol) を出発原料とし、実施例 124 の工程 5 と同様の操作により表題化合物の t-ブチルカルバマートを得た。続いてこのものを 4 規定塩化水素のジオキサン溶液に溶解し、5 時間攪拌した。溶媒を留去し得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とす

る逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。収量 70 mg (0.1 mmol)

収率 38%

MS (ESI, m/z) 456 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.30 (2H, m), 1.43-1.61 (4H, m), 1.90 (2H, m), 2.75 (2H, m), 3.23 (2H, m), 3.90 (1H, m), 4.05 (2H, t), 5.01 (2H), 7.26-7.41 (8H, m), 7.53 (1H, t), 7.69 (3H, br), 8.23 (1H, br), 9.15 (2H, br), 9.30 (2H, br)

実施例 136

N-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]-(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

3-(アミノプロポキシ)ベンズアミジン 二塩酸塩 30 mg (0.11 mmol)、N-ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニン 40 mg (0.135 mmol)を出発原料とし、実施例 124の工程5と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 7 mg (0.012 mmol) 収率 9%

MS (ESI, m/z) 475 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.82 (2H), 2.70-3.00 (2H, m), 3.23 (2H, m), 4.00 (2H, t), 4.20 (1H, m), 4.90-5.00 (4H, m), 7.17-7.40 (12H, m), 7.50-7.60 (2H), 8.10 (1H, br), 9.10 (2H, br), 9.30 (2H, br)

実施例 137

N-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]-(2R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミド トリフルオロ酢酸塩

3 - (アミノプロポキシ) ベンズアミジン 二塩酸塩 70 mg (0.28 mmol)、N-ベンジルオキシカルボニル-D-フェニルアラニン 78 mg (0.26 mmol) を出発原料とし、実施例 124 の工程 5 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 14.1 mg (0.024 mmol) 収率 9%

MS (ESI, m/z) 475 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.82 (2H), 2.70-3.00 (2H, m), 3.23 (2H, m), 4.00 (2H, t), 4.20 (1H, m), 4.90-5.00 (4H, m), 7.17-7.40 (12H, m), 7.50-7.60 (2H), 8.10 (1H, br), 9.05 (2H, br), 9.30 (2H, br)

実施例 138

N- [3 - (3-アミジノフェノキシ) プロピル] - (2S) - 2-アミノプロパンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

N- [3 - (3-アミジノフェノキシ) プロピル] - (2S) - 2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロパンアミド トリフルオロ酢酸塩 11 mg (0.02 mmol) をエタノール 1 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 1 mg を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。吸引濾過によりパラジウム炭素を除き、濾液にトリフルオロ酢酸を0.1%含有する (v/v) 水を加えた後、濃縮して表題化合物を得た。

収量 7 mg (0.014 mmol) 収率 70%

MS (ESI, m/z) 349 (MH⁺ + DMSO-d₆)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.35 (3H, d), 1.90 (2H, tt), 3.30 (2H, dt), 3.80 (1H, br), 4.10 (2H, t), 7.30 (1H, d), 7.37 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.54 (1H, t), 8.12 (3H, br), 8.52 (1H, br), 9.31 (2H, br), 9.37 (2H, br)

実施例 139

N- [3 - (3-アミジノフェノキシ) プロピル] - (2S) - 2-アミノ-3

- (4-イミダゾリル) プロパンアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[3-(3-アミジノフェノキシ) プロピル] - (2S) - 2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ) - 3-(4-イミダゾリル) プロパンアミドニトリフルオロ酢酸塩 10 mg を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液に溶解し、2 時間搅拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1 % 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 7 mg (0.010 mmol) 収率 67 %

MS (ESI, m/z) 331 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.85 (2H, m), 3.15 (2H, m), 3.30 (2H, dt), 4.02-4.12 (3H, m), 7.28 (1H, d), 7.34-7.42 (3H, m), 7.54 (1H, t), 8.40 (3H, br), 8.60 (1H, br), 8.85 (1H, s), 9.30 (4H, br)

実施例 140

N-[3-(3-アミジノフェノキシ) プロピル] - (2S, 3S) - 2-アミノ-3-メチルペンタンアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[3-(3-アミジノフェノキシ) プロピル] - (2S, 3S) - 2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3-メチルペンタンアミドニトリフルオロ酢酸塩 28 mg (0.050 mmol) を出発原料とし、実施例 138 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 25 mg (0.047 mmol) 収率 94 %

MS (ESI, m/z) 307 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.80-0.90 (6H, m), 1.05 (1H, m), 1.43 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.95 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.55 (1H, br), 4.10 (2H, t), 7.29 (2H, d), 7.37 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.55 (1H, t), 8.13 (3H, br), 8.55

(1H, br), 9.28 (2H, br), 9.32 (2H, br)

実施例 1 4 1

N- [3- (3-アミジノフェノキシ) プロピル] - (2 S) - 2, 6-ジアミノヘキサンアミド 三トリフルオロ酢酸塩の合成

N- [3- (3-アミジノフェノキシ) プロピル] - (2 S) - 2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 6-アミノヘキサンアミド 二トリフルオロ酢酸塩 20 mg (0. 03 mmol) を出発原料とし、実施例 1 3 8 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 17 mg (0. 026 mmol) 収率 87%

MS (ESI, m/z) 322 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.35 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.90 (2H, tt), 2.75 (2H, br), 3.30 (2H, dt), 3.60-3.90 (1H), 4.10 (2H, t), 7.28 (2H, d), 7.38 (2H, s), 7.40 (2H, d), 7.54 (1H, t), 7.90 (3H, br), 8.24 (3H, br), 8.66 (1H, br), 9.34 (2H, br), 9.53 (2H, br)

実施例 1 4 2

N- [3- (3-アミジノフェノキシ) プロピル] - (2 R) - 2-アミノ-3-フェニルプロパンアミド 二トリフルオロ酢酸塩の合成

N- [3- (3-アミジノフェノキシ) プロピル] - (2 R) - 2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3-フェニルプロパンアミド 二トリフルオロ酢酸塩 10 mg (0. 017 mmol) を出発原料とし、実施例 1 3 8 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 8 mg (0. 014 mmol) 収率 82%

MS (ESI, m/z) 349 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.75 (2H, m), 3.00 (2H, d), 3.05-3.35 (2H, m), 3.85-4.00 (3H, m), 7.20-7.34 (7H, m), 7.40 (1H, d), 7.54 (1H, t), 8.28 (3H, br),

8.50 (1H, br), 9.31 (2H, br), 9.38 (2H, br)

実施例 143

N-[2-(3-アミノフェニルチオ)エチル]-4-アミノベンズアミド
二トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

ベンジル-N-(2-ブロモエチル)カルバマートの合成

2-ブロモエチルアミン臭素酸塩 10 g (49 mmol)、トリエチルアミン
15 ml をジクロロメタンに溶解し、ベンジルククロホルマート 7.8 ml
(49 mmol) を氷冷下に加え、室温で攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒と
し常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトクラフ
ィーで精製し表題化合物を得た。

収量 10.6 g (41 mmol) 収率 84%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.45 (2H, t), 3.60 (2H, dt), 5.10 (2H, s), 5.20 (1H,
brs), 7.30-7.38 (5H, m)

工程 2

3-メルカプトベンゾニトリルの合成

3-アミノベンゾニトリル 2 g (17 mmol) を 6 規定塩化水素に懸濁させ、
亜硝酸ナトリウム 1.17 g (17 mmol) を冷水に溶かして 4℃以下を保ち
ながら加えた。この反応液を O-エチルジチオ炭酸カリウム 3.04 g (19
mmol) の水溶液を 45℃に熱したものへ注ぎ、45℃で更に 2 時間攪拌した。
酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲル
カラムクロマトクラフィーで精製しジチオ炭酸-O-エチル-S-(3-シアノ
フェニル)を得た。

続いて、このものをアルゴン雰囲気下エタノールに溶解し、加熱環流した後、水
酸化カリウム 500 mg を加え、再び 4 時間加熱環流した。溶媒を留去し得られ

た残留物を酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 446 mg (3.30 mmol) 収率 19%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.60 (1H, s), 7.33 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.54 (1H, s)

工程 3

3-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ]ベンゾニトリルの合成

3-メルカプトベンゾニトリル 440 mg (3.3 mmol)、炭酸カリウム 460 mg (3.3 mmol)、N-ベンジル-2-ブロモエチルカルバマート 1.0 g (4 mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド 160 mg (0.5 mmol) をジメチルホルムアミドに溶解し、アルゴン雰囲気下室温で 4 時間撹拌した。溶媒を留去して得られた残留物を酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 414 mg (1.3 mmol) 収率 39%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.10 (2H, t), 3.40 (2H, dt), 5.10 (3H, brs), 7.31-7.40 (6H, m), 7.45 (1H, d), 7.57 (1H, brd), 7.59 (1H, brs)

工程 4

(2-アミノエチルチオ)ベンゾニトリル 塩酸塩の合成

3-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ]ベンゾニトリル 400 mg (1.26 mmol) を 20% 臭化水素を含む酢酸に溶解し、室温で 2 時間撹拌した。溶媒を留去して得られた残留物を 1 規定塩化水素にとかし酢酸エチルで洗浄後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、続いて、酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。収量 190 mg (1.1 mmol) 収率 84%

H-NMR (CDCl₃) δ 2.95 (2H, t), 3.05 (2H, t), 7.38 (1H, t), 7.45 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.59 (1H, s)

工程 5

N-[2-(3-シアノフェニルチオ)エチル]-4-シアノベンズアミドの合成

(2-アミノエチルチオ)ベンゾニトリル 塩酸塩 190 mg (1.1 mmol)、4-シアノ安息香酸 177 mg (1.2 mmol) を出発原料とし、実施例 1 の工程 4 と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 223 mg (0.73 mmol) 収率 66%

H-NMR (CDCl₃) δ 3.25 (2H, t), 3.70 (2H, dt), 6.50 (1H, brt), 7.40 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.75 (2H, d), 7.83 (2H, d)

工程 6

N-[2-(3-アミジノフェニルチオ)エチル]-4-アミジノベンズアミドの合成

N-[2-(3-シアノフェニルチオ)エチル]-4-シアノベンズアミド 210 mg (0.68 mmol) を出発原料とし、実施例 95 の工程 5 と同様の操作により表題化合物を得た。収量 137 mg (0.24 mmol) 収率 35%

MS (ESI, m/z) 342 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.30 (2H, t), 3.55 (2H, m), 7.57 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.80 (1H, s), 7.91 (2H, d), 8.02 (2H, d), 9.03 (1H, brt), 9.26 (2H, brs), 9.31 (4H, brs), 9.41 (2H, brs)

実施例 144

N-[3-(3-アミジノフェニル)プロピル]-4-アミジノベンズアミド
ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

3-(3-ブロモプロピル)ベンゾニトリルの合成

3-(3-シアノフェニル)プロピオン酸 1.5 g (8.56 mmol)、トリエチルアミン 1.19 ml (8.56 mmol) をテトラヒドロフラン 42 ml に溶解し、氷冷下クロロギ酸エチル 0.819 ml (8.56 mmol) を加え 20 分間攪拌した。生じた析出物を吸引濾過により除去し、濾液に氷 3 g、水素化ホウ素ナトリウム 0.648 g (17.12 mmol) を氷冷下加え 1 時間攪拌した。ここに 1 規定塩化水素水溶液を 20 ml を加え室温で更に 1 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し油状残渣を得た。こうして得られた油状残渣をジクロロメタン 86 ml に溶解し、四臭化炭素 5.68 g (17.12 mmol)、トリフェニルホスフィン 2.69 g (10.27 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.48 g (6.59 mmol) 収率 77%

工程 2

N-[3-(3-シアノフェニル)プロピル]-4-シアノベンズアミドの合成

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (65%) 267 mg (7.23 mmol) を DMF 8 ml に溶解し、ジ-*t*-ブチル イミノジカルボキシレート 1.43 g (6.57 mmol) を加え室温で 30 分間攪拌した。ここに 3-(3-ブロモプロピル)ベンゾニトリル 1.47 g (6.57 mmol) を加え 45°C で 3 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し油状残渣を得た。こうして得られた油状残渣を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液に溶解し、室温で 4 時間攪拌した。溶媒を留去し得られた油状残渣をジクロロメタン 10 ml に溶解し 4-シアノ安息香酸クロリド 1.63 g (9.86 mmol)、

トリエチルアミン 1.83 ml (13.4 mmol) を加え室温で5時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.35 g (4.66 mmol) 収率 71%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.98 (2H, quint), 2.76 (2H, t), 3.50 (2H, dt), 6.94 (1H, br), 7.36-7.50 (4H, m), 7.69 (2H, d), 7.89 (2H, d)

工程 3

N-[3-(3-アミノフェニル)プロピル]-4-アミノベンズアミド
ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[3-(3-シアノフェニル)プロピル]-4-シアノベンズアミド 800 mg (2.76 mmol) を塩化水素を30%含有する(W/V)エタノール 8 ml に加え、室温で一晩攪拌した。続いて室温でアンモニアを10%含有する(w/v)エタノール溶液 30 ml に溶解して室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 130 mg (0.236 mmol) 収率 8.5%

MS (ESI, m/z) 324 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.91 (2H, quint), 2.75 (2H, t), 3.34 (2H, dt), 7.50-7.70 (4H, m), 7.89 (2H, d), 8.03 (2H, d), 8.79 (1H, t), 9.14 (2H, s), 9.27 (4H, s), 9.40 (2H, s)

実施例 145

N-[(2E)-3-(3-アミノフェニル)-2-プロペニル]-4-アミノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

3-[(1E)-3-ブロモ-1-プロペニル]ベンズニトリルの合成

(3E)-3-(3-シアノフェニル)アクリル酸 2.5 g (14.4 mmol) を出発原料とし、3-(3-ブロモプロピル)ベンズニトリルの合成と同様の操作に従い表題化合物を得た。収量 3.04 g (13.68 mmol)

収率 95%

工程 2

N-[(2E)-3-(3-シアノフェニル)-2-プロペニル]-4-シアノベンズアミドの合成

3-[(1E)-3-ブロモ-1-プロペニル]ベンズニトリル 3.65 g (16.44 mmol) を出発原料とし、N-[3-(3-シアノフェニル)プロピル]-4-シアノベンズアミドの合成と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 3.02 g (10.52 mmol) 収率 64%

H-NMR (CDCl₃) δ 4.27 (1H, dd), 6.35 (1H, dt), 6.56 (1H, d), 7.16 (1H, br), 7.37-7.59 (4H, m), 7.72 (2H, d), 7.96 (2H, d)

工程 3

N-[(2E)-3-(3-アミジノフェニル)-2-プロペニル]-4-アミジノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[(2E)-3-(3-シアノフェニル)-2-プロペニル]-4-シアノベンズアミド 780 mg (2.71 mmol) を出発原料とし N-[3-(3-アミジノフェニル)プロピル]-4-アミジノベンズアミドの合成と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 33 mg (0.06 mmol) 収率 2.2%

MS (ESI, m/z) 322 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 4.15 (2H, t), 6.55 (1H, dt), 6.65 (1H, d), 7.58 (1H,

dd), 7.68 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.92 (2H, d), 8.10 (2H, d), 9.10 (1H, t), 9.21 (2H, s), 9.32 (4H, s), 9.41 (2H, s)

実施例 146

N-[2-(5-アミノ-2-ヨードフェノキシ)エチル]-4-アミノベンズアミドニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸の合成

3-ヒドロキシ安息香酸 30.0 g (217 mmol) を酢酸 200 ml に溶解し、一塩化ヨウ素 53.0 g (326 mmol) を室温に加えた。45℃で15時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣を1%チオ硫酸ナトリウム水溶液 500 ml で2回、水 500 ml で2回洗浄し、80℃で減圧乾固させることで、表題化合物を得た。

収量 17.2 g (65.2 mmol) 収率 30%

MS (FAB, m/z) 265 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.13 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.80 (1H, d)

工程 2

3-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾニトリルの合成

3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸 22.3 g (89.7 mmol) をテトラヒドロフラン 300 ml に溶解したものにクロロギ酸エチル 19.7 ml (206 mmol)、トリエチルアミン 28.7 ml (206 mmol) を0℃で加えた。15分攪拌後、生成したトリエチルアミン塩酸塩を濾別し、アンモニアをバブリングして得られたテトラヒドロフラン溶液 300 ml に、濾液を0℃で加えた。室温で10時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をジオキサン 450 ml に溶解し無水トリフルオロメタンスルホン酸 17.4 ml (117 mmol)、ピリジン 21.8 ml (269 mmol) を0℃で加えた。

室温で18時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をクロロホルムを抽出溶媒とし常法に従って処理し油状残渣を得た。得られた残留物をテトラヒドロフラン：メタノール（1：1）180mlに溶解したものに1規定水酸化ナトリウム水溶液90ml（90.0mmol）を室温に加えた。そのまま4時間攪拌後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をジクロロメタンで洗浄した。続いて、1規定塩化水素で酸性とし酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 9.29g（37.9mmol） 収率 42%

MS (FAB, m/z) 246 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5.63 (1H, br), 6.96 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 7.79 (1H, d)

工程3

3-（2-アミノエトキシ）-4-ヨードベンゾニトリルの合成

3-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾニトリル7.44g（30.4mmol）、N-tert-ブチル-2-クロロエチルカルバマート6.52g（36.4mmol）を出発原料とし、実施例1の工程2及び工程3と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 4.90g（17.0mmol） 収率 56%

MS (ESI, m/z) 289 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.90 (2H, t), 4.06 (2H, t), 7.18 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 7.99 (1H, d)

工程4

N-[2-（5-シアノ-2-ヨードフェノキシ）エチル]-4-シアノベンズアミドの合成 3-（2-アミノエトキシ）-4-ヨードベンゾニトリル800mg（2.47mmol）、4-シアノ安息香酸436mg（2.96mmol）を出発原料とし、実施例1の工程4と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 940 mg (2.25 mmol) 収率 91%

MS (ESI, m/z) 418 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) δ 2.90 (2H, t), 4.06 (2H, t), 7.18 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 7.99 (1H, d)

工程 5

N-[2-(5-アミノ-2-ヨードフェノキシ)エチル]-4-アミノベンズアミドニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(5-シアノ-2-ヨードフェノキシ)エチル]-4-シアノベンズアミド200 mg (0.48 mmol)を出発原料とし、実施例95の工程5と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 93 mg (0.14 mmol) 収率 29%

MS (ESI, m/z) 452 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.74 (2H, dt), 4.33 (2H, t), 7.18 (1H, d), 7.41 (1H, s), 7.90 (2H, d), 8.03 (1H, d), 8.06 (2H, d), 8.96 (1H, t), 9.10 (2H, br), 9.16 (2H, br), 9.33 (2H, br), 9.40 (2H, br),

実施例 147

3-[4-アミノ-2-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)エトキシ]フェニル]-2-オキソプロピオン酸ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(5-アミノ-2-ヨードフェノキシ)エチル]-4-アミノベンズアミドニトリフルオロ酢酸塩50 mg (0.074 mmol)をDMF 0.5 mlに溶解し、ジ-*t*-ブチルジカーボネート35 mg (0.16 mmol)、トリエチルアミン0.05 ml (0.37 mmol)を0℃で加え、4時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた化合物をアセトニトリル0.8 mlに溶解し、メチル-2-アセタミドアクリレート27 mg

(0.19 mmol)、酢酸パラジウム 2 mg (0.0095 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 5.8 mg (0.0019 mmol)、トリブチルアミン 0.06 ml (0.22 mmol) を室温で加えた。アルゴン雰囲気下、90℃で21時間攪拌後、吸引濾過し、濾液を減圧留去した。得られた残留物に3規定塩化水素 5 ml を室温で加え、60℃で30分、さらに110℃で30分攪拌した。溶媒を留去し得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。収量 4.6 mg (0.0072 mmol) 収率 9.7%

MS (FAB, m/z) 412 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.72 (2H, dt), 4.15 (2H, s, keto form), 4.31 (2H, t), 6.81 (1H, s, enol form), 7.36–7.48 (2H, m), 7.88 (2H, d), 8.04 (2H, d), 8.33 (1H, d), 9.02 (1H, t), 9.07 (2H, m), 9.25 (4H, br), 9.40 (2H, br)

実施例 148

N-[2-(5-アミノ-2-メチルフェノキシ)エチル]-4-アミノベンズアミドニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

3-ヒドロキシ-4-メチルベンゾニトリルの合成

3-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸 29.8 g (196 mmol) をテトラヒドロフラン 450 ml に溶解し、クロロギ酸エチル 43.1 ml (450 mmol)、トリエチルアミン 62.7 ml (450 mmol) を0℃で加えた。20分攪拌後、生成したトリエチルアミン塩酸塩を濾別し、アンモニアをバブリングして得られたテトラヒドロフラン溶液 300 ml に濾液を0℃で加えた。室

温で2時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をジオキサン500mlに溶解し無水トリフルオロメタンスルホン酸38.8ml(274mmol)、ピリジン75ml(931mmol)を0℃で加えた。室温で18時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をクロロホルムを抽出溶媒とし、実施例1の工程1と同様の単離操作により油状残渣を得た。得られた残留物をテトラヒドロフラン：メタノール(1:1)330mlに溶解したものに1規定水酸化ナトリウム水溶液165ml(167mmol)を室温で加えた。そのまま4時間攪拌後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をジクロロメタンで洗浄した。続いて、1規定塩化水素で酸性とし酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例1の工程1と同様の単離操作により粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 20.1g(151mmol) 収率 77%

MS (FAB, m/z) 134 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.30 (3H, s), 5.93 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.14 (1H, d), 7.21 (1H, d)

工程2

3-(2-アミノエトキシ)-4-メチルベンゾニトリルの合成

3-ヒドロキシ-4-メチルベンゾニトリル13.7g(103mmol)、
N-tert-ブチル-2-クロロエチルカルバマート22.2g(124mmol)
を出発原料とし、実施例1の工程2及び工程3と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 6.13g(34.8mmol) 収率 34%

MS (ESI, m/z) 261 (M+DMSO+H⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.29 (3H, s), 3.14 (2H, t), 4.01 (2H, t), 7.03 (1H, d), 7.17 (1H, dd), 7.22 (1H, d)

工程 3

N-[2-(5-シアノ-2-メチルフェノキシ)エチル]-4-シアノベンズ
アミドの合成 3-(2-アミノエトキシ)-4-メチルベンゾニトリル 6.

13 g (34.8 mmol)、4-シアノ安息香酸 6.14 g (41.8
mmol)、クロロギ酸エチル 3.7 ml (38.3 mmol)を出発原料とし、
実施例 1 の工程 4 と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 13.9 g (45.6 mmol) 収率 >100%

MS (FAB, m/z) 306 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) δ 2.28 (3H, s), 3.95 (2H, dd), 4.19 (2H, t), 7.05 (1H, s),
7.22 (2H, s), 7.76 (2H, d), 7.88 (2H, d)

工程 4

N-[2-(5-アミジノ-2-メチルフェノキシ)エチル]-4-アミジノベン
ズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(5-シアノ-2-メチルフェノキシ)エチル]-4-シアノベン
ズアミド 2.00 g (6.55 mmol)を出発原料とし、実施例 95 の工程 5
と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 914 mg (1.61 mmol) 収率 25%

MS (ESI, m/z) 340 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.23 (3H, s), 3.73 (2H, d), 4.26 (2H, t), 7.36 (1H, d),
7.37 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.90 (2H, d), 8.05 (2H, d), 8.93 (2H, br),
9.02 (1H, br), 9.11 (2H, br), 9.24 (2H, br), 9.41 (2H, br),

実施例 149

N-[5-アミジノ-2-[2-(2-フリル)-2-オキソエチル]フェノキ
シ]エチル-4-アミジノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

N- [2- (5-シアノ-2-ブロモメチルフェノキシ) エチル] -4-シアノ
ベンズアミドの合成

N- [2- (5-シアノ-2-メチルフェノキシ) エチル] -4-シアノベン
ズアミド 12.0 g (39.3 mmol) を四塩化炭素 200 ml に溶解し、N-
ブロモスクシンイミド 7.00 g (39.3 mmol)、アゾイソブチロニト
リル 700 mg (4.26 mmol) を加えた。100℃で3日間攪拌後、N-
ブロモスクシンイミド 16.8 g (94.4 mmol)、アゾイソブチロニト
リル 2.1 g (12.8 mmol) をさらに加え2日間攪拌した。酢酸エチルを抽
出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマト
グラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 11.96 g (31.2 mmol) 収率 79%

MS (FAB, m/z) 384 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.00 (2H, dd), 4.30 (2H, t), 4.55 (2H, s), 7.14 (1H, d),
7.26 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.72 (2H, d), 7.82 (2H, d)

工程 2

N- [5-アミジノ-2- [2- (2-フリル) -2-オキソエチル] フェノキ
シ] エチル-4-アミジノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 230 mg (0.20 mmol)、
粉末亜鉛 85 mg (1.30 mmol) にアルゴン雰囲気下、アセトニトリル
5 ml、2-フロイルクロリド 0.2 ml (2.0 mmol) を加えたものに、
アセトニトリル 5 ml に溶解した N- [2- (5-シアノ-2-ブロモメチルフ
ェノキシ) エチル] -4-シアノベンズアミド 383 mg (1.0 mmol) を
室温で加え、そのまま 24 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた化合物を実施例 95 の工程
5 と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 6.6 mg (0.010 mmol) 収率 1.0%

MS (ESI, m/z) 434 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.58 (2H, dd), 4.19 (2H, t), 4.28 (2H, s), 6.68 (1H, dd), 7.38-7.41 (1H, m), 7.42 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.48 (1H, dd), 7.88 (2H, d), 7.96 (2H, d), 7.99-8.05 (1H, m), 8.80 (1H, t), 9.13 (2H, br), 9.28 (4H, br), 9.41 (2H, br)

keto form 100%

実施例 150

3-[(2S)-2-アミノ-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン 三トリフルオロ酢酸塩の合成

3-[(2S)-2-アミノ-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン 二トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの合成

4-ヒドロキシピペリジン 25.0 g (247 mmol) をジクロロメタン 800 ml に溶解し、0℃でカルボベンジルオキシクロリド 38 ml (266 mmol)、トリエチルアミン 75 ml (538 mmol) を加えた後、室温で 15 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し油状残渣を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

収量 44.6 g (203 mmol) 収率 82%

工程 2

(2S)-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチルの合成

L-チロシンメチルエステル塩酸塩 15.2 g (65.6 mmol) をジクロ

ロメタン 200 ml に溶解し、室温でトリエチルアミン 20 ml (143 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート 13.1 g (60.0 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解したものを加え、15 時間撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により油状残渣を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

収量 19.2 g (65.2 mmol) 収率 99%

工程 3

(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオン酸メチルの合成

4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジル 18.9 g (86.2 mmol)、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチル 25.4 g (86.2 mmol)、トリフェニルフォスフィン 27.1 g (103.4 mmol) をテトラヒドロフラン 500 ml に溶解しアゾジカルボン酸ジエチル 37.5 g (86.2 mmol) を室温で加え、15 時間撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 32.1 g (62.6 mmol) 収率 73%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.42 (9H, s), 1.70-1.84 (2H, m), 1.86-2.00 (2H, m), 2.91-3.10 (2H, m), 3.38-3.53 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.71-3.82 (2H, m), 4.40-4.44 (1H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 4.93-5.00 (1H, m), 5.18 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.02 (2H, d), 7.13-7.21 (5H, m)

工程 4

4-[4-[(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキ

シプロピル] フェノキシ] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの合成

(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジル
オキシ] フェニル]-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ) プロピオン酸メチ
ル 10.4 g (20.3 mmol) をテトラヒドロフラン 30 ml、メタノール
30 ml に溶解し、0℃で水素化ホウ素ナトリウム 2.44 g (64.5
mmol) を加え、室温に戻して 15 時間攪拌後、0℃で再び水素化ホウ素ナ
トリウム 0.82 g (21.7 mmol) を加え、室温に戻して更に 2 時間攪拌し
た。酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により粗製
物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得
た。

収量 9.45 g (19.5 mmol) 収率 96%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 1.68-1.82 (2H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 2.78
(2H, d), 3.29-3.95 (7H, m), 4.40-4.44 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.92 (2H,
d), 7.12 (2H, d), 7.28-7.40 (5H, m)

工程 5

4-[4-[(2S)-3-クロロ-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ) プ
ロピル] フェノキシ] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの合成

4-[4-[(2S)-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロ
キシプロピル] フェノキシ] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル 5.5 g
(11.3 mmol) をジクロロメタン 60 ml に溶解し、0℃でトリエチルア
ミン 3.2 ml (22.6 mmol)、メタンスルホンクロリド 1.95 g
(17.0 mmol) を加えた。4 時間攪拌後、ジクロロメタンを抽出溶媒とし、
実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により従って処理し油状残渣を得た。こうし
て得られた残留物をジメチルホルムアミド 120 ml に溶解し、リチウムクロリ
ド 2.57 g (60.6 mmol) を加え、50℃で 15 時間攪拌した。酢酸エ

チルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.60 g (5.16 mmol) 収率 45%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 1.63-1.82 (2H, m), 1.83-2.00 (2H, m), 2.91-3.10 (2H, m), 2.83 (2H, d), 3.40-3.54 (3H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 3.66-3.80 (3H, m), 4.40-4.52 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.16 (2H, d), 7.13-7.21 (5H, m)

工程 6

3-[(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]ベンゾニトリルの合成

4-[4-[(2S)-3-クロロ-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]フェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル 6.4 g (12.7 mmol) をジメチルホルムアミド 70 ml に溶解し、3-シアノフェノール 2.27 g (19.1 mmol)、炭酸カリウム 3.51 g (25.4 mmol) を加え、70℃で15時間撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 5.0 g (8.54 mmol) 収率 67%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 1.66-1.83 (2H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.82-2.93 (1H, m), 3.40-3.53 (3H, m), 3.58-3.63 (1H, m), 3.65-3.80 (3H, m), 4.40-4.53 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.16 (2H, d), 7.13-7.21 (5H, m)

工程 7

3-[(2S)-2-アミノ-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]
プロポキシ]ベンズアミジン 三トリフルオロ酢酸塩の合成

3-[(2S)-2-アミノ-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)
-4-ピペリジルオキシ]フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン 二トリフル
オロ酢酸塩の合成

3-[(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペ
リジルオキシ]フェニル]-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]
ベンズニトリル 塩酸塩 10 mg (0.0171 mmol) を塩化水素を 30%
含有する (W/V) エタノール 5 ml を加え、室温で 24 時間攪拌した。続いて
室温でアンモニアを 30% 含有する (W/V) エタノール溶液 10 ml に溶解し
て室温で 24 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基
化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、
トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒
で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

3-[(2S)-2-アミノ-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]
プロポキシ]ベンズアミジン 三トリフルオロ酢酸塩:

収量 2.2 mg (0.0031 mmol) 収率 18.1%

MS (FAB, m/z) 369 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.65-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.82-3.60 (6H,
m), 3.60-3.90 (1H, m), 3.93-4.01 (1H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.58-4.62
(1H, m), 6.75 (2H, d), 6.98 (2H, d), 7.20-7.60 (4H, m), 8.10 (3H, br),
8.55 (2H, br), 9.08 (2H, br), 9.30 (2H, br) 3-[(2S)-2-アミノ-
3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェ
ニル]プロポキシ]ベンズアミジン 二トリフルオロ酢酸塩:

収量 3.2 mg (0.00438 mmol) 収率 25.6%

MS (ESI, m/z) 503 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.42-1.61 (2H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 2.89-2.99 (2H, m), 3.20-3.62 (3H, m), 3.65-3.89 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.11-4.20 (1H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.98 (2H, d), 7.20 (2H, d), 7.30-7.60 (9H, m), 8.10 (3H, br), 9.05 (2H, br), 9.35 (2H, br)

実施例 151

3-[(2R)-2-アミノ-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン 三トリフルオロ酢酸塩の合成

3-[(2R)-2-アミノ-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[(2R)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]ベンズニトリル 塩酸塩 39.4 mg (0.0657 mmol) を塩化水素を 30% 含有する (W/V) エタノール 10 ml を加え、室温で 24 時間撹拌した。続いて室温でアンモニアを 10% 含有する (W/V) エタノール溶液 10 ml に溶解して室温で 24 時間撹拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

3-[(2R)-2-アミノ-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン 三トリフルオロ酢酸塩:

収量 2.4 mg (0.00338 mmol) 収率 5.05%

MS (ESI, m/z) 369 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.65-1.82 (2H, m), 1.95-2.11 (2H, m), 2.61-2.85 (2H, m), 3.02-4.10 (7H, m), 4.52-4.64 (1H, m), 6.70 (2H, d), 7.02 (2H, d), 7.20-7.35 (5H, m), 7.28-7.48 (3H, m), 7.55 (1H, t), 8.37 (3H, br), 9.22 (2H, d), 9.32 (2H, br), 9.47 (2H, br)

3 - [(2 R) - 2 - アミノ - 3 - [4 - [1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - ピペリジルオキシ] フェニル] プロポキシ] ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩:

収量 3. 2 mg (0. 00438 mmol) 収率 5. 53%

MS (ESI, m/z) 503 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.47-1.61 (2H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.90-3.01 (2H, m), 3.20-3.35 (2H, m), 3.67-3.87 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.12-4.18 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.95 (2H, d), 7.20 (2H, d), 7.30-7.45 (8H, m), 7.57 (1H, t), 8.21 (3H, br), 9.18 (2H, br), 9.31 (2H, br)

実施例 152

3 - [(2 S) - 2 - (エタンスルフォニルアミノ) - 3 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ) フェニル] プロポキシ] ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3 - [(2 S) - 2 - (エタンスルフォニルアミノ) - 3 - [4 - (エタンスルフォニルオキシ) フェニル] プロポキシ] ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩の合成

3 - [(2 S) - 3 - [4 - [1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - ピペリジルオキシ] フェニル] - 2 - (エタンスルフォニルアミノ) プロポキシ] ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩の合成

3 - [(2 S) - 3 - [4 - [1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - ピペリジルオキシ] フェニル] - 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) プロポキシ]

ベンゾニトリル 塩酸塩 25 mg (0.0479 mmol)、トリエチルアミン 72.6 mg (0.735 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、室温でエタンスルホニルクロリド 21.3 mg (0.166 mmol) を加えた後、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により油状残渣を得た。続いて実施例 150 と同様の操作を行い表題化合物を得た。

3-[(2S)-2-(エタンスルフォニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩:

収量 4.8 mg (0.00697 mmol) 収率 14.6%

MS (ESI, m/z) 461 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.93 (3H, t), 1.68-1.82 (2H, m), 1.98-2.18 (2H, m), 2.58 (2H, q), 2.62-3.02 (2H, m), 3.02-3.50 (5H, m), 4.00 (2H, d), 4.55-4.62 (1H, m), 6.97 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.27-7.60 (4H, m), 8.21 (1H, br), 8.35 (2H, br), 9.10 (2H, br), 9.38 (2H, br) 3-[(2S)-2-(エタンスルフォニルアミノ)-3-[4-(エタンスルフォニルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩:

収量 1.6 mg (0.00274 mmol) 収率 5.9%

MS (ESI, m/z) 470 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.88 (3H, t), 1.38 (3H, t), 2.52-3.10 (4H, m), 3.46 (2H, q), 3.78-3.86 (1H, m), 4.15 (2H, t), 7.27 (2H, d), 7.30-7.40 (2H, m), 7.43 (2H, d), 7.46-7.58 (2H, m), 7.43 (2H, d), 7.46-7.58 (2H, m), 8.95 (2H, br), 9.32 (2H, br)

3-[(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-2-(エタンスルフォニルアミノ)プロポキシ]ベンズアミジン トリフルオロ酢酸: 収量 2.8 mg (0.00395 mmol)

収率 8.14%

MS (ESI, m/z) 595 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.93 (3H, t), 1.47-1.61 (2H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.90-3.01 (2H, m), 3.20-3.35 (2H, m), 3.67-3.87 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.12-4.18 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.95 (2H, d), 7.20 (2H, d), 7.30-7.45 (8H, m), 7.57 (1H, t), 8.21 (3H, br), 9.18 (2H, br), 9.31 (2H, br)

実施例 153

3-[(2S)-2-(ブタンスルフォニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[(2S)-2-(ブタンスルフォニルアミノ)-3-[4-(ブタンスルフォニルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン トリフルオロ酢酸の合成

3-[(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-2-(ブタンスルフォニルアミノ)プロポキシ]ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩の合成

3-[(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]ベンゾニトリル 塩酸塩 25 mg (0.0479 mmol)、トリエチルアミン 72.6 mg (0.735 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、室温でブタンスルホンクロリド 20.0 mg (0.128 mmol) を加えた後、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し油状残渣を得た。続いて実施例 150 と同様の操作を行い表題化合物を得た。

3-[(2S)-2-(ブタンスルフォニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩：
収量 2.0 mg (0.00279 mmol) 収率 5.80%

MS (ESI, m/z) 489 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.82 (3H, t), 1.08-1.42 (4H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 1.95-2.13 (2H, m), 2.58 (2H, t), 2.60-3.10 (2H, m), 3.20-3.58 (4H, m), 3.62-3.82 (1H, m), 3.92-4.10 (2H, m), 4.56-4.65 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.24 (2H, d), 7.30-7.58 (4H, m), 8.10 (1H, m), 8.26 (2H, br), 9.05 (2H, br), 9.26 (2H, br)

3 - [(2 S) - 2 - (ブタンスルフォニルアミノ) - 3 - [4 - (ブタンスルフォニルオキシ) フェニル] プロポキシ] ベンズアミジン トリフルオロ酢酸 :
収量 2.9 mg (0.00453 mmol) 収率 9.54%

MS (ESI, m/z) 526 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.76 (3H, t), 0.92 (3H, t), 1.10-1.82 (10H, m), 2.52-2.70 (4H, m), 2.71-3.10 (2H, m), 3.42-3.58 (2H, m), 3.76-3.88 (1H, m), 4.00-4.18 (2H, m), 7.20-7.60 (8H, m), 8.92 (2H, br), 9.28 (2H, br)

3 - [(2 S) - 3 - [4 - [1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - ピペリジルオキシ] フェニル] - 2 - (ブタンスルフォニルアミノ) プロポキシ] ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩 : 収量 2.8 mg (0.00380 mmol)
収率 8.00%

MS (ESI, m/z) 623 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.93 (3H, t), 1.25-1.98 (4H, m), 2.58 (2H, t), 2.62-3.00 (2H, m), 3.62-3.80 (3H, m), 3.95-4.12 (2H, m), 4.28-4.32 (2H, m), 4.48-4.60 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.30-7.46 (8H, m), 7.52-7.58 (1H, m), 8.97 (2H, br), 9.29 (2H, br)

実施例 154

3 - [(2 S) - 2 - (ベンゼンスルフォニルアミノ) - 3 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ) フェニル] プロポキシ] ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩

の合成

3-[(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリ
 ジルオキシ] フェニル]-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ) プロポキシ] ベ
 ンズアミジン トリフルオロ酢酸塩の合成

3-[(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペ
 リジルオキシ] フェニル]-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ) プロポキシ
] ベンゾニトリル 塩酸塩 25 mg (0.0479 mmol)、トリエチルアミ
 ン 72.6 mg (0.735 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、室温でブタン
 スルホニルクロリド 20.0 mg (0.113 mmol) を加えた後、室温で終
 夜撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作に
 より油状残渣を得た。続いて実施例 150 と同様の操作を行い表題化合物を得た。

3-[(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-[4-(4-ピペ
 リジルオキシ) フェニル] プロポキシ] ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩

収量 3.7 mg (0.00502 mmol) 収率 10.5%

MS (ESI, *m/z*) 509 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.76-1.90 (2H, m), 2.03-2.17 (2H, m), 2.62 (1H, dd),
 2.83 (1H, dd), 3.00-3.39 (4H, m), 3.58-3.64 (1H, m), 3.94 (2H, d), 4.52-
 4.64 (1H, m), 6.79 (2H, d), 7.01 (2H, d), 7.08-7.56 (7H, m), 7.64-7.70 (2H, m),
 8.12 (1H, d), 9.14 (2H, br), 9.33 (2H, br), 9.38 (2H, br)

3-[(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリ
 ジルオキシ] フェニル]-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ) プロポキシ] ベ
 ンズアミジン トリフルオロ酢酸塩:

収量 2.8 mg (0.00370 mmol) 収率 7.79%

MS (ESI, m/z) 643 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.42-1.60 (2H, m), 1.86-1.97 (2H, m), 2.68 (1H, dd), 2.80 (1H, dd), 3.20-3.58 (2H, m), 3.58-3.64 (1H, m), 3.64-3.80 (2H, m), 3.94 (2H, d), 4.40-4.53 (1H, m), 5.06 (2H, s), 6.76 (2H, d), 6.96 (2H, d), 7.10-7.24 (2H, m), 7.32-7.54 (10H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 8.08 (1H, d), 8.94 (2H, br), 9.26 (2H, br)

実施例 155

3-[(2S)-2-(2-ナフタレンスルホニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[(2S)-2-(ブタンスルホニルアミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロポキシ]ベンズアミジン トリフルオロ酢酸の合成

3-[(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-2-(2-ナフタレンスルホニルアミノ)プロポキシ]ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩の合成

3-[(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]ベンゾニトリル 塩酸塩 25 mg (0.0479 mmol)、トリエチルアミン 72.6 mg (0.735 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、室温で 2-ナフタレンスルホニルクロリド 20.0 mg (0.0882 mmol) を加えた後、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により油状残渣を得た。続いて実施例 150 と同様の操作を行い表題化合物を得た。

3-[(2S)-2-(2-ナフタレンスルホニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン ニトリフルオロ

酢酸塩：

収量 5.5 mg (0.00699 mmol) 収率 14.7%

MS (ESI, m/z) 559 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.70-1.91 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.62 (1H, dd),
 2.82 (1H, dd), 2.94-3.24 (4H, m), 3.64-3.76 (1H, m), 3.95 (2H, d), 4.38-
 4.48 (1H, m), 6.65 (2H, d), 6.97 (2H, d), 6.92-7.04 (1H, m), 7.10-7.55 (
 5H, m), 7.60-7.70 (3H, m), 7.82 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.2
 2 (1H, d), 8.31 (1H, s), 9.17 (2H, br), 9.29 (2H, br), 9.34 (2H, br)

3-[(2S)-2-(ブタンスルフォニルアミノ)-3-(4-ヒドロキシフ
 ェニル)プロポキシ]ベンズアミジン トリフルオロ酢酸：

収量 2.1 mg (0.00356 mmol) 収率 7.52%

MS (ESI, m/z) 476 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.58 (1H, dd), 2.76 (1H, dd), 3.60-3.70 (1H, m), 3.86
 (2H, d), 6.49 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.94-7.02 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7
 .29 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 7.60-8.00 (8H, m), 8.08 (1H, d), 8.14 (1H, d
), 8.94 (2H, br), 9.13 (1H, s), 9.20 (2H, br) 3-[(2S)-3-[4-
 [1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-2
 -(2-ナフタレンスルフォニルアミノ)プロポキシ]ベンズアミジン トリフ
 ルオロ酢酸塩：

収量 2.7 mg (0.00335 mmol) 収率 14.7%

MS (ESI, m/z) 693 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.40-1.58 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 2.60 (1H, dd),
 2.80 (1H, dd), 3.20-3.40 (2H, m), 3.62-3.86 (3H, m), 3.95 (2H, d), 4.25-
 4.38 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.60 (2H, d), 6.93 (2H, d), 7.04-7.08 (1H, m
), 7.14-7.18 (1H, m), 7.28-7.40 (9H, m), 7.58-7.64 (3H, m), 7.91 (1H, d)

, 7.94 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.90 (2H, br),
9.21 (2H, br)

実施例 157

3-[(2R)-2-(エタンスルフォニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリ
ジルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩の
合成

3-[(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペ
リジルオキシ]フェニル]-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ
]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩 11mg (0.0183mmol)、ト
リエチルアミン 72.6mg (0.735mmol)をDMF 5mlに溶解し、
室温でエタンスルホンクロリド 10.0mg (0.166mmol)を加えた
後、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し油状残
渣を得た。続いて実施例 150 と同様の操作を行い表題化合物を得た。

収量 1.76mg (0.00256mmol) 収率 14.0%

MS (ESI, m/z) 461 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.94 (3H, t), 1.68-1.83 (2H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2
.58 (2H, q), 2.70 (1H, dd), 2.95 (1H, dd), 2.98-3.38 (4H, m), 3.68-3.81
(1H, m), 4.01-4.04 (2H, m), 4.58-4.61 (1H, m), 6.95 (2H, m), 7.25 (2H, m
) , 7.40-7.60 (4H, m), 8.42 (2H, br), 8.90 (2H, br), 9.11 (2H, br)

実施例 157

3-[(2R)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-[4-(4-ピペ
リジルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩
の合成

3-[(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペ
リジルオキシ]フェニル]-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ

] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩 11 mg (0.0183 mmol)、ピリジン 4.3 mg (0.10 mmol) を DMF 2.5 ml に溶解し、室温でベンゼンスルホニルクロリド 4.3 mg (0.0245 mmol) を加えた後、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により油状残渣を得た。続いて実施例 150 と同様の操作を行い表題化合物を得た。

収量 1.58 mg (0.00214 mmol) 収率 11.7%

MS (ESI, m/z) 509 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.56-1.71 (2H, m), 1.84-2.01 (2H, m), 2.69-2.96 (3H, m), 3.19-3.28 (2H, m), 3.42-3.57 (1H, m), 3.71-3.81 (1H, m), 3.94-4.02 (1H, m), 4.04-4.18 (1H, m), 4.26-4.41 (1H, m), 6.86 (2H, d), 7.13 (2H, d), 7.28-7.81 (9H, m), 8.12 (1H, d), 8.14 (2H, br), 9.01 (2H, br), 9.29 (2H, br)

実施例 158

3-[(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-[4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン
ニトリフルオロ酢酸塩の合成 3-[(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩 20 mg (0.0271 mmol)、トリエチルアミン 218 mg (2.15 mmol) をエタノール 5 ml に溶解し、室温でエチルアセトイミダート塩酸塩 10.0 mg (0.0809 mmol) を加えた後、室温で終夜撹拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 13.2 mg (0.00169 mmol) 収率 62.6%

MS (ESI, m/z) 550 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.63-1.82 (2H, m), 1.97-2.17 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.60 (1H, dd), 2.81 (1H, dd), 3.42-3.81 (5H, m), 3.86 (2H, d), 4.58-4.64 (1H, m), 6.78 (2H, d), 7.01 (2H, d), 7.11-7.68 (9H, m), 8.09 (1H, d), 8.58 (1H, s), 9.04 (2H, br), 9.11 (1H, br), 9.27 (2H, br)

実施例 159

3-[(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-[4-(1-アミノ-4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩 20 mg (0.0271 mmol)、トリエチルアミン 72 mg (2.15 mmol) を DMF 2 ml に溶解し、室温でアミジンスルフィン酸 20.0 mg (0.185 mmol) を加えた後、室温で終夜攪拌した。実施例 150 と同様の精製を行い表題化合物を得た。

収量 8.4 mg (0.0108 mmol) 収率 39.8%

MS (ESI, m/z) 551 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.58-1.68 (2H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 2.54-2.62 (1H, m), 2.68-2.97 (3H, m), 3.21-3.42 (2H, m), 3.54-3.68 (1H, m), 3.92 (2H, d), 4.30-4.41 (1H, m), 6.73 (2H, d), 6.92 (2H, d), 7.05-7.72 (9H, m), 8.08 (1H, d), 8.90 (4H, br), 9.21 (4H, br)

実施例 160

3-[(2S)-2-(エタンスルフォニルアミノ)-3-[4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン

ニトリフルオロ酢酸塩の合成 3-[(2S) -3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]ベンゾニトリル 塩酸塩 1.19 g (1.99 mmol) を出発原料とし、実施例 152 と同様の操作を行い、得られる中間体を精製することなく、実施例 158 と同様の操作により粗製物を得た。その後実施例 150 と同様の精製を行い表題化合物を得た。

収量 63 mg (0.086 mmol) 収率 4.3%

MS (ESI, *m/z*) 502 (MH⁺)

H-NMR (D₂O) δ 1.05 (3H, t), 1.82-1.97 (2H, m), 2.07-2.17 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.62-3.21 (4H, m), 3.47-3.96 (5H, m), 4.06-4.20 (2H, m), 4.67-4.73 (1H, m), 7.18 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.30-7.61 (4H, m)

実施例 161

3-[(2S) -2-(ブタンスルフォニルアミノ)-3-[4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン
ニトリフルオロ酢酸塩の合成 3-[(2S) -3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]ベンゾニトリル 塩酸塩 1.19 g (1.99 mmol) を出発原料とし、実施例 153 と同様の操作を行い、得られる中間体を精製することなく、実施例 158 と同様の操作により粗製物を得た。その後実施例 150 と同様の精製を行い表題化合物を得た。

収量 11.8 mg (0.234 mmol) 収率 11.8%

MS (ESI, *m/z*) 530 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 0.89 (3H, t), 1.10-1.50 (4H, m), 1.71-1.90 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 2.28-2.56 (2H, q), 2.60-2.98 (2H, m), 3.52-3.60 (2H, m), 3.62-3.92 (3H, m), 3.98-4.07 (2H, m), 4.58-4.69 (1H, m), 6.92 (2H, d)

, 7.21 (2H, d), 7.24-7.61 (4H, m), 8.57 (1H, br), 9.05 (1H, br), 9.22 (2H, br), 9.28 (2H, br)

実施例 162

3-[(2S)-2-(2-ナフタレンスルホニルアミノ)-3-[4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]ベンゾニトリル 塩酸塩 1.19 g (1.99 mmol) を出発原料とし、実施例 155 と同様の操作を行い、得られる中間体を精製することなく、実施例 158 と同様の操作により粗製物を得た。その後実施例 150 と同様の精製を行い表題化合物を得た。

収量 36 mg (0.0435 mmol) 収率 2.2%

MS (ESI, *m/z*) 600 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.60-1.79 (2H, m), 1.90-2.08 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.58-2.92 (2H, s), 3.41-3.58 (2H, m), 3.60-3.91 (3H, m), 3.96 (2H, d), 4.41-4.57 (1H, m), 6.67 (2H, d), 6.98 (2H, d), 7.04 (1H, d), 7.15 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.41 (1H, dd), 7.60-7.78 (5H, m), 7.92 (1H, d), 7.97 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.30 (1H, s)

実施例 163

3-[3-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジルオキシ]フェニル]-2-(ベンゼンスルホニルアミノ)プロポキシ]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成 (3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸ベンジル、2S)-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチルを出発原料とし、実施例 154、次

に実施例 1 5 8 と順次同様の操作を行い表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 536 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) アセトイミドイル部位の幾何異性体 A、B の 1 : 1 の混合物

δ 1.90-2.05 (2H, m), 1.99 (3H, s, for A), 2.03 (3H, s, for B), 2.35 (1H, dd), 2.58 (1H, dd), 3.15-3.60 (6H, m), 3.67 (2H, m), 4.87 (1H, d), 6.50 (2H, dd), 6.76 (2H, d), 6.86 (1H, dd), 6.96 (1H, br), 7.10-7.28 (4H, m), 7.40 (2H, d), 7.82 (1H, d), 8.10 (1H, s, for A), 8.18 (1H, s, for A), 8.80 (1H, s, for B), 8.87 (1H, s, for B), 8.88 (2H, s), 9.01 (2H, s).

実施例 1 6 4

3-[(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルメチル)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

(2S)-3-[4-[(1-アセチル-4-ピペリジル)ヒドロキシメチル]フェニル]-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)プロパノールの合成

(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸メチル 6.32 g (19.8 mmol)、N-アセチルイソニペコチン酸クロリド 3.88 g (20.4 mmol) をジクロロメタン 60 ml に懸濁し、塩化アルミニウム 13.6 g (102.0 mmol) を加えた後、室温で終夜撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により油状残渣を得た。続いてエタノール 30 ml とメタノール 50 ml の混合溶媒に溶解し水素化ホウ素ナトリウム 1.68 g (44.4 mmol) を加えて終夜撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により表題化合物を得た。

収量 2.11 g (4.73 mmol) 収率 23.9%

MS (ESI, m/z) 469 (MNa⁺)

工程 2

4- [4- [(2S)-3-アセトキシ-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)プロピル] フェニル] メチル] ピペリジンの合成

(2S)-3-[4- [(1-アセチル-4-ピペリジル) ヒドロキシメチル] フェニル] -2-(ベンゼンスルフォニルアミノ) プロパノール 2. 11 g (4. 73 mmol) を 4 N 塩化水素 20 ml、エタノール 40 ml に溶解し 95 °C で終夜撹拌した。溶媒を留去し得られた残渣に 10 % パラジウム炭素 100 mg、濃硫酸 0. 5 ml および酢酸 20 ml を加え 50 °C、4 気圧の水素雰囲気下で還元を行った。溶媒を留去して表題の粗製物を得た。

収量 291 mg (0. 675 mmol) 収率 14. 3 %

工程 3

4- [4- [(2S)-3-アセトキシ-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)プロピル] フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルの合成

4- [4- [(2S)-3-アセトキシ-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)プロピル] フェニル] メチル] ピペリジン 291 mg (0. 675 mmol)、ジ-t-ブチルジカーボネート 151 mg (0. 693 mmol)、トリエチルアミン 726 mg (7. 17 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解し終夜撹拌した。溶媒を留去した後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0. 5 ml、メタノール 40 ml を加え 40 °C で終夜反応した。溶媒を留去して得られた残渣をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを減圧留去することにより表題化合物を得た。

収量 168 mg (0. 344 mmol) 収率 51. 0 %

MS (ESI, m/z) 489 (MH⁺)

工程 4

4- [4- [(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-メタンスルフォニルオキシプロピル] フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルの合成

4- [4- [(2S)-3-アセトキシ-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)プロピル] フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル 168 mg (0.344 mmol)、トリエチルアミン 500 mg (4.94 mmol) をジクロロメタン 15 ml に溶解し氷冷化、メタンスルホンクロリド 100 mg (0.873 mmol) し 3 時間撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により表題の粗製物を得た。

収量 139 mg (0.245 mmol) 収率 71.2%

MS (ESI, m/z) 567 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.03-1.90 (5H, m), 1.42 (9H, s), 2.43 (2H, d), 2.60-2.84 (2H, m), 3.15 (3H, s), 3.60-3.71 (1H, m), 3.98-4.21 (6H, m), 6.92 (2H, d), 6.97 (2H, d), 7.41-7.77 (5H, m)

工程 5

4- [[4- [(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-クロロプロピル] フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルの合成

4- [4- [(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-メタンスルフォニルオキシプロピル] フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル 139 mg (0.245 mmol)、塩化リチウム 500 mg (11.7 mmol) を DMF 15 ml に溶解し 50 °C で 6 時間撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により表題の粗製物を得た。

収量 94.8 mg (0.187 mmol) 収率 76.3%

MS (ESI, m/z) 508 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.03-1.80 (5H, m), 1.42 (9H, s), 2.45 (2H, d), 2.60-2.84 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.47 (2H, d), 3.64-3.80 (1H, m), 4.01-4.18 (4H, m), 6.94-7.00 (4H, m), 7.40-7.82 (5H, m)

工程 6

3-[2-(ベンゼンスルホンアミノ)-3-[4-[1-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジル]メチル]フェニル]プロポキシ]ベンズアミジンの合成

4-[4-[(2*S*)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-クロロプロピル]フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボン酸 *t*-ブチル 94.8 mg (0.187 mmol)、3-シアノフェノール 275 mg (2.31 mmol) および炭酸カリウム 385 mg (2.79 mmol) を DMF 15 ml に溶解し 75°C で 60 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により得られた油状残渣に対し実施例 150 と同様の操作を行い表題化合物を得た。

収量 87.5 mg (0.0148 mmol) 収率 79.1%

MS (ESI, *m/z*) 590 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.03-1.79 (5H, m), 1.42 (9H, s), 2.24 (2H, d), 2.48-2.92 (2H, m), 3.68-3.91 (2H, m), 3.92 (2H, d), 3.98-4.10 (2H, m), 4.27-4.38 (1H, m), 6.91 (2H, d), 6.98 (2H, d), 7.28-7.91 (9H, m)

工程 7

3-[(2*S*)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルメチル)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[2-(ベンゼンスルホンアミノ)-3-[4-[1-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジル]メチル]フェニル]プロポキシ]ベンズアミ

ジン 43.8 mg (0.0743 mmol) を用い実施例 150 と同様操作を行い表題化合物を得た。

収量 3.6 mg (0.00490 mmol) 収率 6.6%

MS (ESI, m/z) 507 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.18-1.31 (2H, m), 1.59-1.81 (3H, m), 2.41 (2H, d), 2.55-2.87 (4H, m), 3.10-3.22 (2H, m), 3.51-3.68 (1H, m), 3.86 (2H, d), 6.87-6.96 (4H, m), 7.03 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 7.28-7.51 (4H, m), 7.58-7.65 (2H, m), 8.04 (1H, d), 8.18 (1H, br), 8.47 (1H, br), 9.05 (2H, br), 9.21 (2H, br)

実施例 165

3-[(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)メチル]フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成 3-[(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルメチル)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩 6.8 mmol (0.0094 mmol) を用い実施例 158 と同様の操作を行い表題化合物を得た。

収量 1.7 mg (0.00219 mmol) 収率 23.4%

MS (ESI, m/z) 548 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.10-1.28 (2H, m), 1.60-1.73 (2H, m), 1.77-1.91 (1H, m), 2.22 (3H, s), 1.44 (2H, d), 2.63 (1H, dd), 2.84 (1H, dd), 3.01-3.28 (2H, m), 3.58-3.67 (1H, m), 3.82-4.01 (2H, m), 3.92 (2H, d), 6.98 (2H, d), 6.99 (2H, d), 7.11 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 7.35-7.56 (4H, m), 7.61-7.71 (2H, m), 8.09 (1H, d), 8.45 (1H, br), 9.00 (2H, br), 9.27 (2H, br)

実施例 166

(2E)-3-[4-[(2S)-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]

ル] - 3 - (3-アミノフェノキシ) - 2-プロピルスルファモイル] フェニ
 ル] アクリル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(2E) - 3 - [4 - [(2S) - 1 - [4 - (4-ピペリジルオキシ) フェ
 ニル] - 3 - (3-アミノフェノキシ) - 2-プロピルスルファモイル] フェ
 ニル] アクリル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

3 - [(2S) - 3 - [4 - [1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4-ピペリ
 ジルオキシ] フェニル] - 2 - (4-ヨードベンゼンスルフォニルアミノ) プロ
 ポキシ] ベンゾニトリルの合成 3 - [(2S) - 3 - [4 - [1 - (ベンジル
 オキシカルボニル) - 4-ピペリジルオキシ] フェニル] - 2 - (t-ブトキシ
 カルボニルアミノ) プロポキシ] ベンゾニトリル 2.54 g (4.34 mmol)
) に、4 規定塩化水素のジオキササン溶液 25 ml、ジオキササン 12.5 ml を加
 えた。室温で 24 時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣を DMF 40 ml に
 溶解した。ジイソプロピルエチルアミン 1.77 ml (13.0 mmol)、4
 -ヨードベンゼンスルフォニルクロリド 1.97 g (6.51 mmol) を 0°C
 で加えた。30 分後、室温に戻して 19 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒と
 し、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により粗製物を得た。続いてシリカゲル
 カラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.50 g (3.39 mmol) 収率 78%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.62-1.83 (2H, m), 1.63-2.00 (2H, m), 2.62-2.80 (1H, m)
 , 2.83-3.00 (1H, m), 3.40-3.53 (2H, m), 3.62-3.80 (3H, m), 3.81-4.00 (2H
 , m), 4.40-4.45 (1H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 5.14 (2H, s), 5.20-5.36 (1H,
 m), 6.73 (2H, d), 6.90 (2H, d), 7.01 (2H, d), 7.24-7.44 (9H, m), 7.70 (2H, d)

工程 2

(2E) - 3 - [4 - [(2S) - 1 - [4 - [1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - ピペリジルオキシ] フェニル] - 3 - (3 - シアノフェノキシ) - 2 - プロピルスルファモイル] フェニル] アクリル酸エチルの合成

3 - [(2S) - 3 - [4 - [1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - ピペリジルオキシ] フェニル] - 2 - (4 - ヨードベンゼンスルフォニルアミノ) プロポキシ] ベンゾニトリル 738 mg (1.00 mmol) をアセトニトリル 5 ml に溶解し、アクリル酸エチル 0.22 ml (2.0 mmol)、酢酸パラジウム 11 mg (0.05 mmol)、トリス-*o*-トリルホスフィン 91 mg (0.3 mmol)、トリブチルアミン 0.48 ml (2.0 mmol) を加え 15 時間加熱還流した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 544 mg (0.75 mmol) 収率 75%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.93 (3H, s), 1.64-1.83 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.70-3.00 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.66-3.80 (3H, m), 3.82-4.28 (2H, q), 4.36-4.44 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.50 (1H, d), 6.72 (2H, d), 6.92 (2H, d), 7.28-7.40 (7H, m), 7.52 (2H, d), 6.99-7.04 (2H, m), 7.73 (2H, d)

工程 3

(2E) - 3 - [4 - [(2S) - 1 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ) フェニル] - 3 - (3 - アミジノフェノキシ) - 2 - プロピルスルファモイル] フェニル] アクリル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(2E) - 3 - [4 - [(2S) - 1 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ) フェニル] - 3 - (3 - アミジノフェノキシ) - 2 - プロピルスルファモイル] フェニル] アクリル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(2E) - 3 - [4 - [(2S) - 1 - [4 - [1 - (ベンジルオキシカルボ

ニル) - 4 - ピペリジルオキシ] フェニル] - 3 - (3 - シアノフェノキシ) - 2 - プロピルスルファモイル] フェニル] アクリル酸エチルを4 規定塩化水素のジオキサン溶液 4. 5 ml に溶解し、塩化水素を 30 % 含有する (W/V) エタノール 0. 5 ml を加えた。室温で 96 時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣をアンモニアを 10 % 含有する (w/v) エタノール溶液 24 ml に溶解して室温で 24 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を 0℃で 20 % 臭化水素を含む酢酸 18 ml を加え 1 時間攪拌後、室温に戻して 7 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0. 1 % 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

(2E) - 3 - [4 - [(2S) - 1 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ) フェニル] - 3 - (3 - アミジノフェノキシ) - 2 - プロピルスルファモイル] フェニル] アクリル酸 ニトリフルオロ酢酸塩：

収量 88 mg (0. 11 mmol) 収率 14 %

MS (ESI, m/z) 579 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.70-1.85 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.78-2.88 (1H, m), 3.00-3.16 (2H, m), 3.18-3.30 (2H, m), 3.57-3.70 (1H, m), 3.95-4.00 (2H, m), 4.53 (1H, m), 6.60 (1H, d), 6.72 (2H, d), 6.99 (2H, d), 7.15 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.54 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.59 (1H, d), 7.67 (2H, d), 8.18 (1H, d), 8.60 (2H, br), 9.20 (2H, br), 9.38 (2H, br)

(2E) - 3 - [4 - [(2S) - 1 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ) フェニル] - 3 - (3 - アミジノフェノキシ) - 2 - プロピルスルファモイル] フェニル] アクリル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩：

収量 149 mg (0.18 mmol) 収率 23%

MS (ESI, m/z) 607 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.70-1.85 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.78-2.88 (1H, m), 3.00-3.16 (2H, m), 3.18-3.30 (2H, m), 3.57-3.70 (1H, m), 3.95-4.00 (2H, m), 4.53 (1H, m), 6.60 (1H, d), 6.72 (2H, d), 6.99 (2H, d), 7.15 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.54 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.59 (1H, d), 7.67 (2H, d), 8.18 (1H, d), 8.60 (2H, br), 9.20 (2H, br), 9.38 (2H, br)

実施例 167

4-[(2S)-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3-(3-アミノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4-[(2S)-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3-(3-アミノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]安息香酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4-[(2S)-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3-(3-アミノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]安息香酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4-[(2S)-1-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-3-(3-シアノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]安息香酸メチルの合成 3-[(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-2-(4-ヨードベンゼンスルフォニルアミノ)プロポキシ]ベンゾニトリル 738 mg (1.00 mmol) をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、酢酸パラジウム 11 mg

(0.05 mmol)、メタノール0.81 ml (2.0 mmol)、トリエチルアミン0.28 ml (2.0 mmol)を加え一酸化炭素存在下3.5時間70℃で加熱した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 518 mg (0.76 mmol) 収率 76%

工程2

4-[(2S)-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3-(3-アミノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4-[(2S)-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3-(3-アミノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]安息香酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4-[(2S)-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3-(3-アミノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]安息香酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4-[(2S)-1-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-3-(3-シアノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]安息香酸メチル518 mg (0.76 mmol)を出発原料とし、実施例95の工程5と同様の操作に従って変換した後、脱保護し、表題化合物を得た。

4-[(2S)-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3-(3-アミノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩:

収量 17 mg (0.02 mmol) 収率 3%

MS (FAB, m/z) 553 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.53-2.66 (1H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.00-3.16 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.60-3.72 (1H, m), 3.98-4.03 (2H, m), 4.53 (1H, m), 6.72 (2H, d), 6.99 (2H, d), 7.18 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.65 (2H, d), 7.89 (2H, d), 8.28 (1H, d), 8.50 (2H, br), 9.05 (2H, br), 9.28 (2H, br)

4 - [(2 S) - 1 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ) フェニル] - 3 - (3 - アミジノフェノキシ) - 2 - プロピルスルファモイル] 安息香酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩 :

収量 80 mg (0.10 mmol) 収率 13%

MS (FAB, m/z) 567 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.35 (3H, t), 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.55-2.68 (1H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.00-3.16 (2H, m), 3.20-3.28 (2H, m), 3.60-3.72 (1H, m), 3.96-4.00 (2H, m), 4.34 (2H, q), 4.53 (1H, m), 6.75 (2H, d), 7.02 (2H, d), 7.15 (1H, dd), 7.20 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.69 (2H, d), 7.91 (2H, d), 8.30 (1H, d), 8.53 (2H, br), 9.15 (2H, br), 9.26 (2H, br)

4 - [(2 S) - 1 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ) フェニル] - 3 - (3 - アミジノフェノキシ) - 2 - プロピルスルファモイル] 安息香酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩 :

収量 51 mg (0.06 mmol) 収率 8%

MS (FAB, m/z) 581 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.53-2.66 (1H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.00-3.16 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.60-3.72 (1H, m), 3.98-4.03 (2H, m), 4.53 (1H, m), 6.72 (2H, d), 6.99 (2H, d), 7.18 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.65 (2H, d), 7.89

(2H, d), 8.28 (1H, d), 8.50 (2H, br), 9.05 (2H, br), 9.28 (2H, br)

実施例 168

4-[(2S)-1-[4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3-(3-アミノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]

安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4-[(2S)-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3-(3-アミノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル] 安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩 8 mg (0.01 mmol) をエタノール 2 ml に溶解し、エチルアセトイミダート塩酸塩 9 mg (0.07 mmol)、トリエチルアミン 0.5 ml を加え、24 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 3 mg (0.0037 mmol) 収率 36%

MS (ESI, m/z) 594 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.60-1.80 (2H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.54-2.65 (1H, m), 2.69-2.90 (1H, m), 3.43-3.60 (2H, m), 3.62-3.84 (3H, m), 3.93-4.10 (2H, m), 4.55 (1H, m), 6.72 (2H, d), 6.99 (2H, d), 7.17 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.65 (2H, d), 7.90 (2H, d), 8.27 (1H, d), 8.54-8.60 (1H, m), 9.03 (2H, br), 9.12 (1H, br), 9.28 (2H, br)

実施例 169

4-[(2S)-1-[4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3-(3-アミノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]

安息香酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4-[(2S)-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3-(3-アミジノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]安息香酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩 40 mg (0.05 mmol) を出発原料とし、実施例 168 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 20 mg (0.024 mmol) 収率 48%

MS (ESI, m/z) 608 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.62-1.82 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.58-2.65 (1H, m), 2.80-2.87 (1H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.42-3.80 (3H, m), 3.89 (3H, s), 3.96-4.05 (2H, m), 4.53 (1H, m), 6.78 (2H, d), 7.02 (2H, d), 7.18 (1H, dd), 7.20 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.45 (1H, t), 7.70 (2H, d), 7.92 (2H, d), 8.32 (1H, d), 8.60-8.70 (1H, m), 9.16 (1H, br), 9.26 (2H, br), 9.32 (2H, br)

実施例 170

4-[(2S)-1-[4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3-(3-アミジノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]安息香酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4-[(2S)-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3-(3-アミジノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]安息香酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩 26 mg (0.032 mmol) を出発原料とし、実施例 168 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 10 mg (0.012 mmol) 収率 37%

MS (ESI, m/z) 622 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.34 (3H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.55-2.68 (1H, m), 2.77-2.88 (1H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.

6.6-3.80 (3H, m), 3.95-4.00 (2H, m), 4.34 (2H, q), 4.53 (1H, m), 6.74 (2H, d), 7.01 (2H, d), 7.14 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.69 (2H, d), 7.92 (2H, d), 8.29 (1H, d), 8.54-8.58 (1H, m), 8.99 (2H, br), 9.10 (1H, br), 9.26 (2H, br)

実施例 171

(2E)-3-[4-[(2S)-1-[4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3-(3-アミジノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]フェニル]アクリル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(2E)-3-[4-[(2S)-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3-(3-アミジノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]フェニル]アクリル酸 ニトリフルオロ酢酸塩 39 mg (0.047 mmol) を出発原料とし、実施例 168 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 20 mg (0.012 mmol) 収率 49%

MS (FAB, m/z) 620 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.60-1.80 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.54-2.65 (1H, m), 2.77-2.88 (1H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 3.91-4.03 (2H, m), 4.53 (1H, m), 6.60 (1H, d), 6.72 (2H, d), 6.98 (2H, d), 7.15 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.56 (2H, d), 7.63 (1H, d), 7.67 (2H, d), 8.18 (1H, d), 8.55-8.60 (1H, m), 9.07 (2H, br), 9.13 (1H, br), 9.28 (2H, br)

実施例 172

(2E)-3-[4-[(2S)-1-[4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3-(3-アミジノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]フェニル]アクリル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(2E)-3-[4-[(2S)-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェ

ニル] - 3 - (3-アミジノフェノキシ) - 2-プロピルスルファモイル] フェニル] アクリル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩 72 mg (0.086 mmol) を出発原料とし、実施例 168 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 40 mg (0.046 mmol) 収率 53%

MS (FAB, m/z) 648 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.29 (3H, t), 1.60-1.80 (2H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.54-2.65 (1H, m), 2.78-2.88 (1H, m), 3.45-3.56 (2H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 3.95-4.02 (2H, m), 4.22 (2H, q), 4.53 (1H, m), 6.68 (1H, d), 6.72 (2H, d), 6.98 (2H, d), 7.17 (1H, dd), 7.27 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.56 (2H, d), 7.64 (1H, d), 7.67 (2H, d), 8.18 (1H, d), 8.50-8.60 (1H, m), 9.03 (2H, br), 9.10 (1H, br), 9.27 (2H, br)

実施例 173

2 - [(2S) - 1 - [4 - (1-アセトイミドイル - 4-ピペリジルオキシ) フェニル] - 3 - (3-アミジノフェノキシ) - 2-プロピルスルファモイル] 安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

2 - [(2S) - 1 - [4 - [1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4-ピペリジルオキシ] フェニル] - 3 - (3-シアノフェノキシ) - 2-プロピルスルファモイル] 安息香酸ベンジルの合成 3 - [(2S) - 3 - [4 - [1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4-ピペリジルオキシ] フェニル] - 2 - (4-ヨードベンゼンスルフォニルアミノ) プロポキシ] ベンゾニトリル 500 mg (0.854 mmol) に、4 規定塩化水素のジオキサン溶液 5 ml、ジオキサン 2.5 ml を加えた。室温で 24 時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣を DMF 8 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 0.49 ml (2.56 mmol)、2 - (ベンジルオキシカルボニル) ベンゼンスルフォニルクロリド 398 mg

g (1.28 mmol) を 0℃で加えた。1時間攪拌した後、室温に戻して更に 24時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水、1N塩化水素、飽和食塩水で洗浄し、粉末硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 490 mg (0.646 mmol) 収率 77%

H-NMR (CDCl₃) δ 1.63-1.80 (2H, m), 1.82-2.00 (2H, m), 2.70-3.00 (2H, m), 3.38-3.49 (2H, m), 3.61-3.93 (4H, m), 4.22-4.45 (2H, m), 5.15 (2H, s), 5.37 (2H, m), 6.38 (1H, d), 6.55 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.83 (1H, t), 6.93 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.20-7.60 (13H, m), 7.71 (1H, d), 7.82 (1H, d)

工程 2

2-[(2S)-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3-(3-アミノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

2-[(2S)-1-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-3-(3-シアノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]安息香酸ベンジル 490 mg (0.646 mmol) を出発原料として用い、実施例 95 の工程 5 と同様の操作により変換を行った後、脱保護し、表題化合物を得た。

収量 50 mg (0.046 mmol) 収率 10%

MS (FAB, m/z) 552 (M⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.60-2.62 (1H, m), 2.77-2.88 (1H, m), 3.01-3.16 (2H, m), 3.19-3.27 (2H, m), 3.78-3.94 (2H, m), 4.46-4.59 (2H, m), 6.77 (2H, d), 7.02 (2H, d), 7.09 (2H, d), 7.22 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.49 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 7.73

(1H, br), 7.80 (1H, d), 8.15 (1H, br), 8.42-8.58 (1H, m), 9.07 (1H, br)
 , 9.27 (1H, br)

工程 3

2-[(2S)-1-[4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3-(3-アミジノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

2-[N-[(1S)-1-[(3-アミノ-1-フェニル)オキシ]メチル-2-[4-(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]エチル]スルファモイル安息香酸ニトリフルオロ酢酸塩 50 mg (0.046 mmol) を出発原料として用い、実施例 168 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 25 mg (0.030 mmol) 収率 66%

MS (FAB, m/z) 593 (M⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.65-1.80 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.59-2.70 (1H, m), 2.73-2.88 (1H, m), 3.44-3.58 (2H, m), 3.67-3.80 (2H, m), 3.82-3.94 (3H, m), 4.62 (1H, m), 6.77 (2H, d), 7.00 (2H, d), 7.10 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.73 (1H, br), 7.75 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.57 (1H, br), 9.03 (2H, br), 9.12 (1H, br), 9.26 (2H, br)

実施例 174

3-[(3R)-3-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-4-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]ブチル]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

3-[(3S)-4-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-3-(t-ベトキシカルボニルアミノ)-1-ブテニ

ル] ベンゾニトリルの合成 (2 S) - 3 - [4 - [1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - ピペリジルオキシ] フェニル] - 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) プロピオン酸メチル 3.87 g (7.70 mmol) をトルエン 77 ml に溶解し、-78℃で水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.0 M ヘキサン溶液 19.3 ml (19.3 mmol) を加え 10 分間撹拌した。ここにメタノール 10 ml、酒石酸ナトリウムカリウムの飽和水溶液 20 ml を加え室温で更に 1 時間撹拌する。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し油状残渣を得た。こうして得られた油状残渣をエタノール 30 ml、テトラヒドロフラン 30 ml の混合溶媒に溶解し (3 - シアノベンジル) トリフェニルホスフォニウム ブロミド 3.53 g (7.70 mmol)、DBU 1.15 ml (7.70 mmol) を室温で加え 1 時間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を幾何異性体の混合物 (E : Z = 2 : 3) として得た。

収量 2.33 g (4.00 mmol) 収率 52%

MS (ESI, m/z) 604 (MNa⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 1.69-1.83 (2H, m), 1.85-1.98 (2H, m), 2.68 (1H, dd), 2.89 (1H, dd), 3.46 (2H, ddd), 3.76 (2H, ddd), 4.42-4.50 (1H, m), 4.52-4.67 (1H, m), 5.14 (2H, s), 5.59 (1H, dd, for Z isomer), 6.20 (1H, dd, for E isomer), 6.41 (1H, d, for E isomer), 6.42 (1H, d, for Z isomer), 6.81 (1H, d, for Z isomer), 6.85 (1H, d, for E isomer), 7.03 (1H, d, for Z isomer), 7.11 (1H, d, for E isomer), 7.28-7.50 (9H, m)

工程 2

3 - [(3 S) - 4 - [4 - [1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - ピペリジルオキシ] フェニル] - 3 - (ベンゼンスルフォニルアミノ) - 1 - ブテニル] ベンゾニトリルの合成

3-[(3S)-4-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-3-(*t*-ベトキシカルボニルアミノ)-1-ブテン-1-イル]ベンズニトリル 2.33 g (4.00 mmol) を 4 規定塩化水素ジオキサン溶液 20 ml、ジオキサン 10 ml に溶解し室温で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し油状残渣を得た。こうして得られた油状残渣を DMF 20 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 2.09 ml (12.00 mmol)、ベンゼンスルフォニルクロリド 1.06 g (6.00 mmol) を 0℃で加え、2.5 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を幾何異性体の混合物 (E : Z = 2 : 3) として得た。

収量 2.11 g (3.39 mmol) 収率 85%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.70-1.83 (2H, m), 1.86-2.01 (2H, m), 2.73 (1H, dd, for Z isomer), 2.81 (1H, d, for E isomer), 2.86 (1H, dd, for Z isomer), 2.98 (1H, d, for E isomer), 3.45 (2H, ddd), 3.76 (2H, ddd), 4.11-4.22 (1H, m), 4.43-4.49 (1H, m), 5.14 (2H, s), 5.52 (1H, dd, for Z isomer), 5.94 (1H, dd, for E isomer), 6.27 (1H, d, for E isomer), 6.34 (1H, d, for Z isomer), 6.77 (2H, d), 6.90 (2H, d), 7.08 (1H, d), 7.26-7.38 (9H, m), 7.49 (1H, t), 7.56 (1H, d)

工程 3

3-[(3R)-3-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-4-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]ブチル]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[(3S)-4-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-3-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-1-ブテン-1-イル]ベンズニトリル 669 mg (1.08 mmol)、10%パラジウム炭素 2

0 mg をメタノール 2 ml、ジクロロメタン 3 ml の混合溶媒に溶解し、1 気圧の水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。吸引濾過によりパラジウム炭素を除き、濾液を濃縮して油状残渣を得た。こうして得られた油状残渣を塩化水素を 30 % 含有する (W/V) エタノール 10 ml に加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を室温でアンモニアを 10 % 含有する (w/v) エタノール溶液 30 ml に溶解して室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を臭化水素の酢酸溶液 20 ml に溶解し室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1 % 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 0.302 g (0.41 mmol) 収率 38 %

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.50-1.70 (2H, m), 1.70-1.86 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.33-2.74 (4H, m), 3.01-3.16 (2H, m), 3.18-3.30 (2H, m), 3.31-3.44 (1H, m), 4.51-4.60 (1H, m), 6.81 (2H, d), 6.96 (2H, d), 7.33 (1H, d), 7.43-7.62 (5H, m), 7.74 (2H, d), 7.80 (1H, d), 8.53 (2H, br), 9.08 (2H, s), 9.22 (2H, s)

実施例 175

3-[(3R)-3-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-4-[4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]ブチル]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸の合成

3-[(3R)-3-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-4-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]ブチル]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩 10.7 mg (0.015 mmol) を出発原料とし、実施例 158 と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 11.1 mg (0.014 mmol) 収率 95%

MS (ESI, m/z) 548 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.50-1.82 (4H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.34-2.72 (4H, m), 3.22-3.59 (4H, m), 3.68-3.82 (1H, m), 4.57-4.66 (1H, m), 6.82 (2H, d), 6.97 (2H, d), 7.33 (1H, d), 7.43-7.62 (5H, m), 7.74 (2H, d), 7.81 (1H, d), 8.60 (1H, s), 9.15 (1H, s), 9.20 (2H, s), 9.23 (2H, s)

実施例 176

3-[(3S, 1Z)-3-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-4-[4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]-1-ブテニル]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[(3S)-4-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-3-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-1-ブテニル]ベンズニトリル 120 mg (0.19 mmol) を塩化水素を 30% 含有する (W/V) エタノール 2 ml に加え、室温で一晩攪拌した。続いて室温でアンモニアを 10% 含有する (w/v) エタノール溶液 5 ml に溶解して室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を氷冷下、臭化水素の酢酸溶液 5 ml に溶解し 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を実施例 158 と同様の操作に従って変換し、表題化合物を得た。

収量 12 mg (0.016 mmol) 収率 8.4%

MS (ESI, m/z) 546 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.64-1.81 (2H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.46-2.52 (1H, m), 2.67-2.73 (1H, m), 3.47-3.52 (2H, m), 3.70-3.77 (2H, m), 4.11-4.23 (1H, m), 4.56-4.67 (m, 1H), 5.47 (1H, dd), 6.27 (1H, d), 6.82 (2H, d), 6.96 (2H, d), 7.06 (1H, d), 7.28 (1H, s), 7.42-7.49 (3H, m),

7.54-7.58 (3H, m), 7.65 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.58 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.18 (2H, s), 9.29 (2H, s)

実施例 177

(2S)-N-(3-アミノフェニル)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロピオンアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]プロピオン酸メチルの合成

(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオン酸メチル 3.96 g (7.94 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 30 ml に溶解し、室温で 4 時間攪拌した。溶媒を留去し得られた油状残渣を DMF 40 ml に溶解し、0℃でジイソプロピルエチルアミン 5.14 ml (23.83 mmol)、ベンゼンスルフォニウムクロリド 2.10 g (11.91 mmol) を加え室温で 2.5 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 3.5 g (6.52 mmol) 収率 82%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.60-2.00 (4H, m), 2.95 (1H, d), 3.45 (2H, ddd), 3.47 (3H, s), 3.76 (2H, ddd), 4.19 (1H, dt), 4.41-4.49 (1H, m), 5.16 (2H, s), 6.78 (2H, d), 6.98 (2H, d), 7.30-7.58 (8H, m), 7.76 (2H, d)

工程 2

(2S)-N-(3-アミノフェニル)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)

) - 3 - [4 - [1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - ピペリジルオキシ] フェニル] プロピオンアミドの合成 (2S) - 2 - (ベンゼンスルフォニルアミノ) - 3 - [4 - [1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - ピペリジルオキシ] フェニル] プロピオン酸メチル 1.75 g (3.26 mmol) をメタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 10 ml の混合溶媒に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 6.52 ml (6.52 mmol) を加え、50℃で一晩撹拌した。エーテルで洗浄した後、濃塩酸を加えて酸性とし、ジクロロメタンを抽出溶媒とし、実施例 1 の工程 1 と同様の単離操作により油状残渣を得た。こうして得られた油状残渣をピリジン 60 ml に溶解し、3-アミノベンズアミジン 二塩酸塩 747 mg (3.61 mmol)、WSC 750 mg (3.92 mmol) を加え、室温で一晩撹拌した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.89 g (2.90 mmol) 収率 89%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.72-1.83 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 3.32 (1H, dd), 3.44 (2H, ddd), 3.61 (1H, dd), 3.78 (2H, ddd), 4.04-4.14 (1H, m), 4.42-4.51 (1H, m), 5.32 (2H, s), 6.84 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.28-7.38 (9H, m), 7.43-7.50 (2H, m), 7.64-7.69 (2H, m), 7.77-7.83 (1H, m), 8.02 (4H, s)

工程 3

(2S) - N - (3-アミジノフェニル) - 2 - (ベンゼンスルフォニルアミノ) - 3 - [4 - (4-ピペリジルオキシ) フェニル] プロピオンアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(2S) - N - (3-アミジノフェニル) - 2 - (ベンゼンスルフォニルアミノ) - 3 - [4 - [1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - ピペリジルオキシ] フェニル] プロピオンアミド 90 mg (0.13 mmol) を臭化水素の酢酸溶液 20 ml に溶解し室温で 2 時間撹拌した。溶媒を留去して得られた残留物を

オクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。収量 34 mg (0.065 mmol) 収率 49%

MS (ESI, m/z) 522 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.71-1.88 (2H, m), 2.02-2.16 (2H, m), 2.68 (1H, dd), 2.88 (1H, dd), 3.03-3.17 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.54-4.62 (1H, m), 6.83 (2H, d), 7.10 (2H, d), 7.34 (2H, dt), 7.42-7.50 (2H, m), 7.57 (2H, d), 7.70 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.38 (1H, d), 8.58 (2H, br), 9.13 (2H, s), 9.31 (2H, s), 10.42 (1H, s)

実施例 178

(2S)-N-(3-アミノフェニル)-2-(ベンゼンスルホニルアミノ)-3-[4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロピオンアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(2S)-N-(3-アミノフェニル)-2-(ベンゼンスルホニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロピオンアミド ニトリフルオロ酢酸塩 80 mg (0.153 mmol) を出発原料とし、実施例 158 と同様の操作に従い表題化合物を得た。

収量 30 mg (0.038 mmol) 収率 25%

MS (ESI, m/z) 563 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.65-1.72 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.67 (1H, dd), 2.88 (1H, dd), 3.46-3.60 (2H, m), 3.69-3.82 (2H, m), 4.04-4.16 (1H, m), 4.58-4.68 (1H, m), 6.82 (2H, d), 7.11 (2H, d), 7.33 (2H, t), 7.42-7.48 (2H, m), 7.53 (2H, t), 7.70 (1H, d), 7.92 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.60 (1H, s), 9.11 (2H, s), 9.12 (1H, s), 9.32 (2H, s), 10.41 (1H,

s)

実施例 179

3-[(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]-4-ヨードベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

3-[(2S)-3-[4-(1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]-4-ヨードベンゾニトリルの合成 4-[4-[(2S)-3-クロロ-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシベンジル 1.3 g (2.6 mmol)、3-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾニトリル 686 mg (2.8 mmol)、炭酸カリウム 390 mg (2.8 mmol) をジメチルホルムアミドに溶解し、65℃で4日間撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

工程 2

3-[(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-[4-(1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]-4-ヨードベンゾニトリルの合成 3-[(2S)-3-[4-(1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]-4-ヨードベンゾニトリル 1.6 g (2.7 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液に溶解し、室温で一晩撹拌した。溶媒を留去し、残留物をジメチルホルムアミドに溶解し、氷冷下N,N-ジイソブチルエチルアミン 1 ml (6 mmol)、ベンゼンスルホンクロリド 0.34 ml (2.7 mmol) を加え、2時間撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし、実施

例 1 の工程 1 と同様の単離操作により粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.17 g (1.56 mmol) 収率 71%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.70-1.80 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.70-3.90 (5H, m), 4.40 (1H, m), 4.90 (1H, d), 5.15 (2H, s), 6.71 (1H, s), 6.75 (2H, d), 6.95 (2H, d), 7.01 (1H, d), 7.30-7.55 (8H, m), 7.76-7.81 (2H, m), 7.89 (1H, d)

工程 3

3-[(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]-4-ヨードベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-[4-(1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]-4-ヨードベンズニトリル 97 mg (0.13 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 3 ml に溶解し、エタノール 0.5 ml を加え、室温で 4 日間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をアンモニアを 10% 含有する (w/v) エタノール溶液 30 ml に溶解して室温で一晩撹拌した。溶媒を留去し、得られた残留物を氷冷下、20% 臭化水素を含む酢酸に溶解し 2 時間撹拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 35 mg (0.04 mmol) 収率 31%

MS (ESI, m/z) 635 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.50-3.60 (7H,

m), 4.05 (2H, m), 4.50 (1H, m), 6.74 (2H, d), 6.98 (2H, d), 7.21 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.37-7.67 (5H, m), 8.30 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.56 (2H, brs), 9.18 (2H, brs), 9.32 (2H, brs)

実施例 180

3-[4-アミノ-2-[(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]フェニル]-2-オキソプロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

2-アセチルアミノ-3-[2-[(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]-4-シアノフェニル]アクリル酸メチルの合成

3-[(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-[4-(1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]-4-ヨードベンゾニトリル 197 mg (0.26 mmol)、2-アセトアミノアクリル酸メチル 74.4 mg (0.52 mmol) をアセトニトリル 6 ml に溶解し、酢酸パラジウム (II) 7.3 mg (0.03 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン 55 mg (0.18 mmol)、トリブチルアミン 96 mg (0.52 mmol) を加え一晩加熱環流した。溶媒を留去し、酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。収量 111 mg (0.15 mmol) 収率 58%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.68-1.80 (2H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.75-2.90 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.70-3.95 (8H, m), 4.40 (1H, m), 5.15 (2H, s), 5.35 (1H, d), 6.73 (2H, d), 6.89 (1H, s), 6.91 (2H, d), 7.22 (1H, d), 7.28-7.47 (9H, m), 7.53 (1H, m), 7.74-7.76 (2H, m)

工程 2

3-[4-アミノ-2-[(2S)-2-(ベンゼンスルホニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]フェニル]-2-オキソプロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセチルアミノ-3-[2-[(2S)-2-(ベンゼンスルホニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]-4-シアノフェニル]アクリル酸メチル 500 mg を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 10 ml に溶解し、エタノール 2 ml を加え室温で 2 日間攪拌した。溶媒を留去し得られた残渣をアンモニアを 10% 含有する (w/v) エタノール溶液に溶解し、室温で 3 日間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物を氷冷下、20% 臭化水素を含む酢酸 10 ml に溶解し 3 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物に 3 規定塩化水素 25 ml、酢酸 8 ml を加えて 5 時間加熱環流した。溶媒を減圧留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 152 mg (0.19 mmol) 収率 30%

MS (ESI, m/z) 595 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ

1.70-1.82 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.55 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.02-4.05 (7H, m), 4.15 (1H, d, keto form), 4.30 (1H, d, keto form), 4.50 (1H, m), 6.70-7.02 (4H, m), 6.91 (1H, s, enol form), 7.15-7.70 (7H, m), 8.23 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.6 (2H, brs), 9.05-9.30 (4H, m)

実施例 181

3-[4-アミノ-2-[(2S)-3-[4-(1-アセトイミドイル-4

ーピペリジルオキシ) フェニル] - 2 - (ベンゼンスルフォニルアミノ) プロポキシ] フェニル] - 2 - オキソプロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3 - [4 - アミジノ - 2 - [(2S) - 2 - (ベンゼンスルフォニルアミノ) - 3 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ) フェニル] プロポキシ] フェニル] - 2 - オキソプロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩 162 mg (0.2 mmol) をエタノール 5 ml に溶解し、トリエチルアミン 1.5 g (15 mmol)、エチル アセトイミダート 塩酸塩 435 mg (3.5 mmol) を加え室温で 14 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 117 mg (0.135 mmol) 収率 67%

MS (ESI, m/z) 636 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ

1.60-1.80 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.60 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.30-4.10 (7H, m), 4.22 (1H, d, keto form), 4.45 (1H, d, keto form), 4.59 (1H, m), 6.70-7.00 (4H, m), 6.90 (1H, s, enol form), 7.15-7.67 (7H, m), 8.23 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.58 (1H, brs), 9.00-9.30 (5H, m), 9.80 (1H, br, enol form)

実施例 182

活性化血液凝固第 X 因子阻害活性の測定を、実施例 93 と同様にして行った。代表的な化合物 (実施例の番号) とその結果を下記表 - 2 に示す。

実施例 183

トロンビン阻害活性の測定を、実施例 94 と同様にして行った。代表的な化合

物（実施例の番号）とその結果を下記表－２に示す。

実施例 184

抗血液凝固活性の測定

抗血液凝固活性はプロトロンビン時間（PT）測定法を用いて決定した。PT測定は以下に示す通りに行った。すなわち、健常人より採血を行い、3.8%クエン酸三ナトリウム水溶液を10分の1容量加え、遠心操作により血漿を分離した。血漿45 μ lに評価化合物を含むDMSO溶液5 μ lを加え、室温で2分間インキュベートした。その血漿溶液を含む試験管をSysmex CA-3000全自動血液凝固測定装置（東亜用電子社製）に設置後、37℃で3分間インキュベートし、Sysmex PT II（東亜医用電子社製、ウサギ脳組織トロンボプラスチン、13.2 mM塩化カルシウム）100 μ lを加えた。PTは同装置により自動測定した。評価化合物の溶液の代わりにDMSO 5 μ lを加えたものをコントロールとし、コントロールのPTを2倍に延長する評価化合物濃度の負の対数値を求め（PT2と略す）、抗血液凝固活性の指標とした。代表的な化合物の抗血液凝固活性を下記表－２に示す。

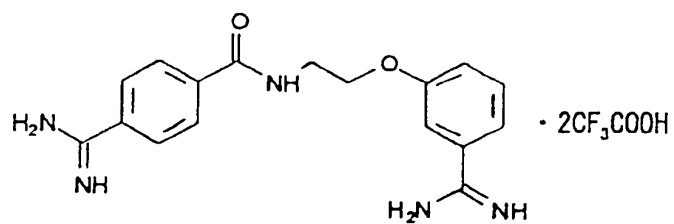
表-2

	活性化血液凝固 第X因子阻害活 性 (pIC ₅₀)	トロンビン阻害 活性 (pIC ₅₀)	抗血液凝固活性 (PT2)
実施例95の化合物	6.5	3.4	5.9
実施例96の化合物	5.8	<3	-
実施例98の化合物	5.5	3.2	<4.5
実施例99の化合物	6.6	3.5	6.2
実施例114の化合物	7.3	4.1	-
実施例117の化合物	7.4	3.6	6.7
実施例119の化合物	7.6	<3	-
実施例121の化合物	7.3	<3	-
実施例122の化合物*	6.3	<3	4.5
実施例143の化合物	6.3	3.4	5.3
実施例144の化合物	5.8	3.4	5
実施例147の化合物	7.4	4.7	6.5
実施例154の化合物*	5.8	4.1	5.1
実施例158の化合物	6.8	4.3	6.2
実施例160の化合物	6.5	3.8	-
実施例162の化合物	6.6	4.4	-
実施例165の化合物	6.7	4	6
実施例167の化合物*	6.3	3.9	5
実施例168の化合物	7.5	4.1	6.2
実施例171の化合物	7	4.4	6
実施例175の化合物	6.6	4.2	5.9
実施例178の化合物	6.3	<3.4	5.7
実施例180の化合物	6.8	5.5	5.7
実施例181の化合物	7.7	5.8	6.7

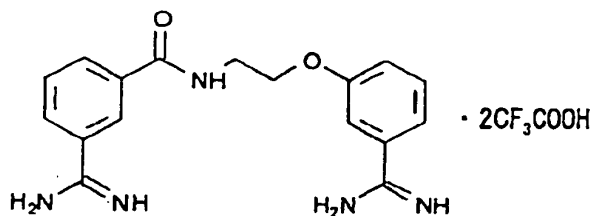
但し、表中、実施例 1 2 2 の化合物は N- [3- (3-アミノフェノキシ) プロピル] - 4-アミノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩を、実施例 1 5 4 の化合物は 3- [(2 S) - 2- (ベンゼンスルフォニルアミノ) - 3- [4- (4-ピペリジルオキシ) フェニル] プロポキシ] ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩を、実施例 1 6 7 の化合物は 4- [(2 S) - 1- [4- (4-ピペリジルオキシ) フェニル] - 3- (3-アミノフェノキシ) - 2-プロピルスルファモイル] 安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩をそれぞれ示す。

この結果より、本発明のベンズアミジン誘導体は、活性化血液凝固第 X 因子に特異的な高い阻害活性を有しており、これに基づく高い抗血液凝固作用を示すことが分かる。

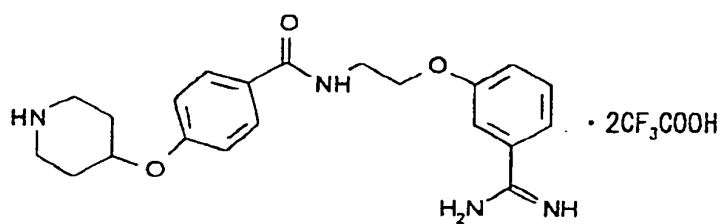
以下、実施例 9 5 ~ 1 8 1 で述べた本発明の化合物の構造式を示す。



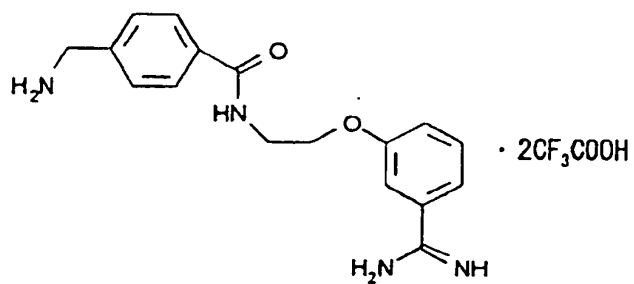
実施例 9 5 の化合物



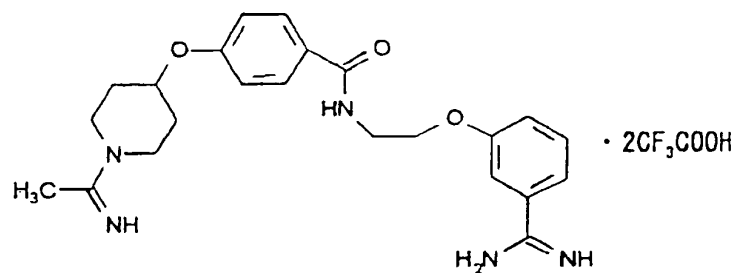
実施例 9 6 の化合物



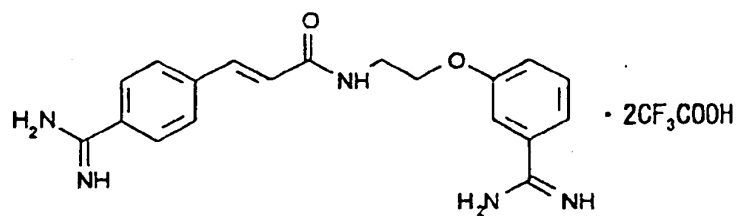
実施例 9 7 の化合物



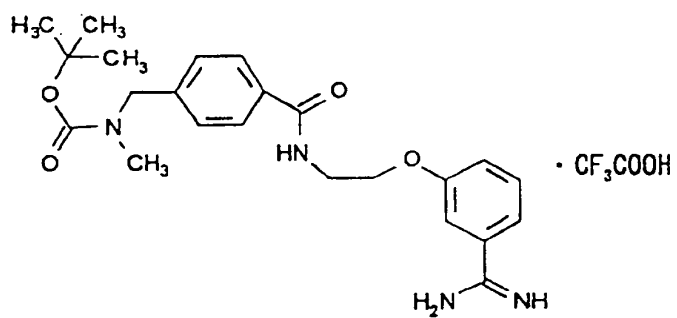
実施例 9 8 の化合物



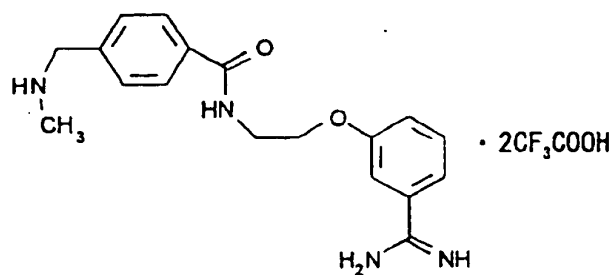
実施例 99 の化合物



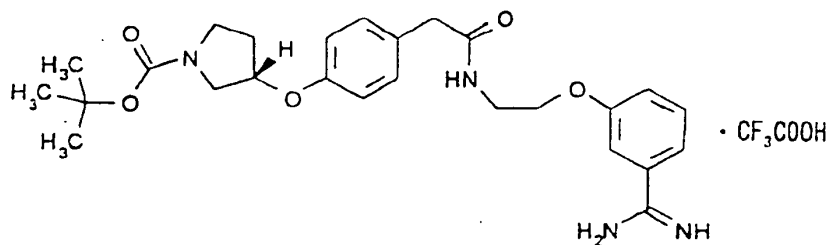
実施例 100 の化合物



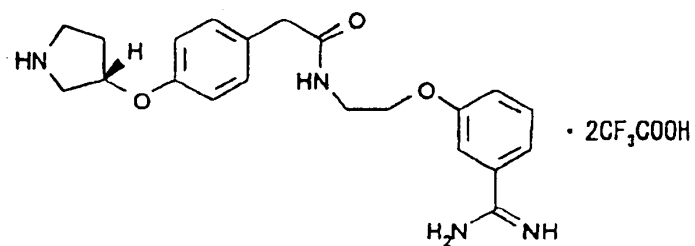
実施例 101 の化合物



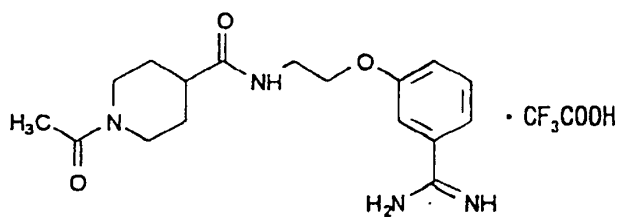
実施例 102 の化合物



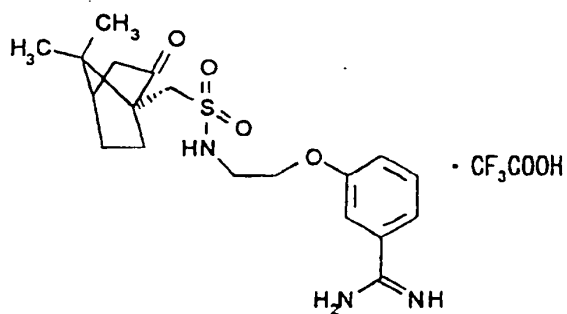
実施例 103 の化合物



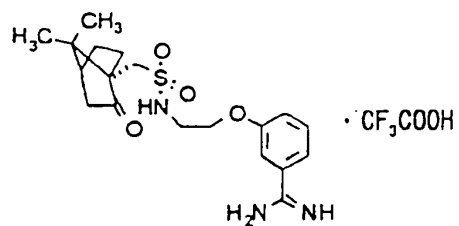
実施例 104 の化合物



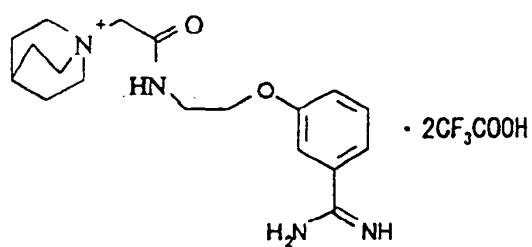
実施例 105 の化合物



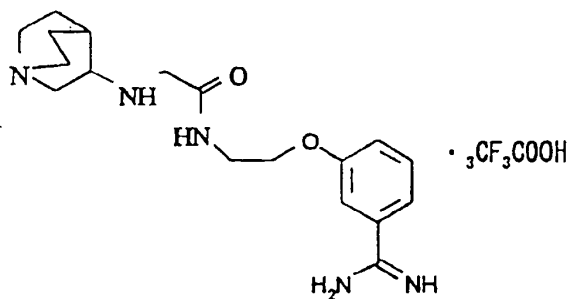
実施例 106 の化合物



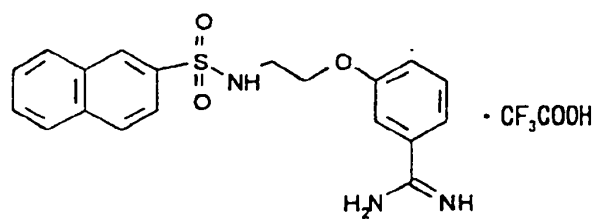
実施例 107 の化合物



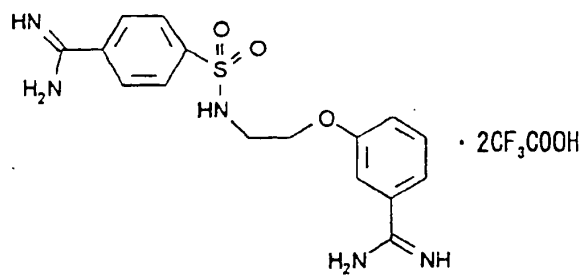
実施例 108 の化合物



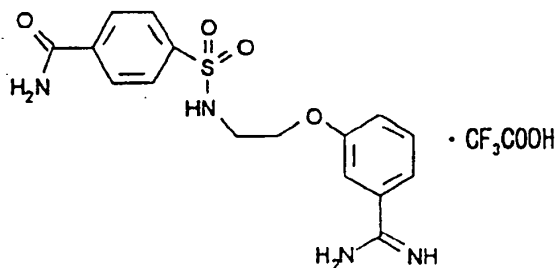
実施例 109 の化合物



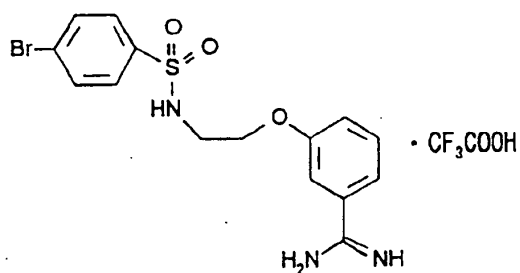
実施例 110 の化合物



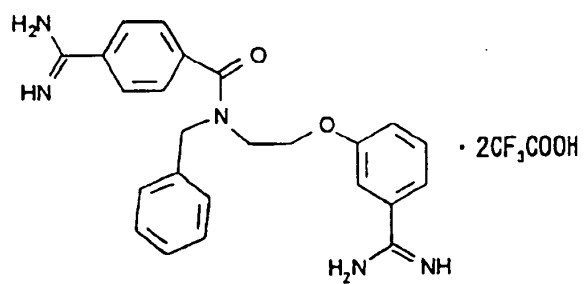
実施例 1 1 1 の化合物



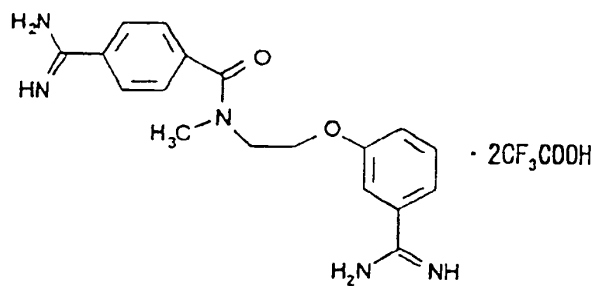
実施例 1 1 2 の化合物



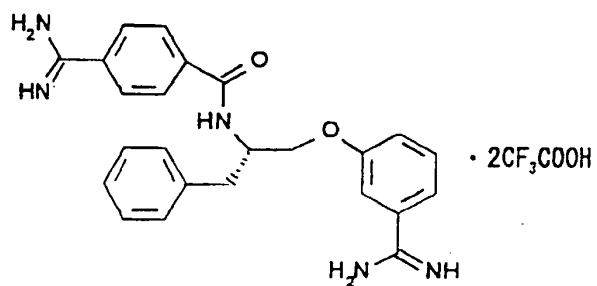
実施例 1 1 3 の化合物



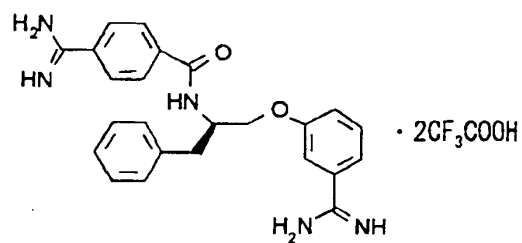
実施例 1 1 4 の化合物



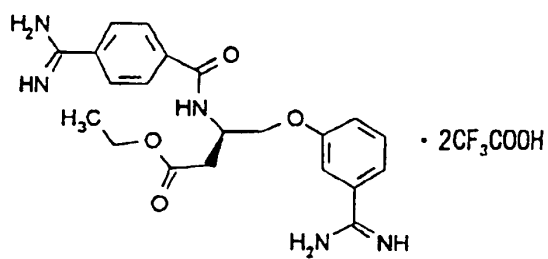
実施例 1 1 5 の化合物



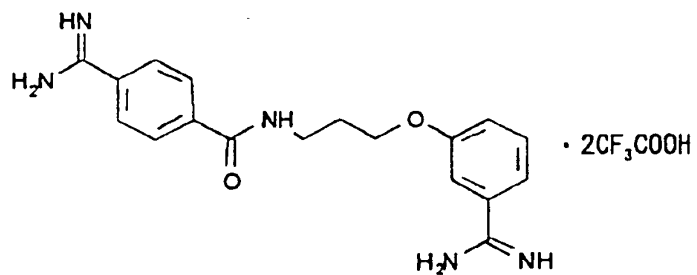
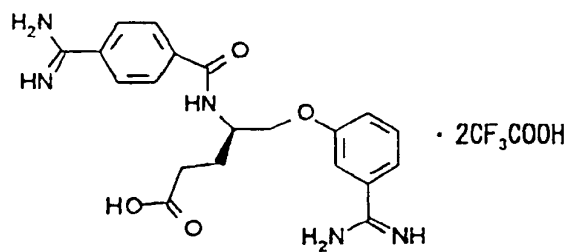
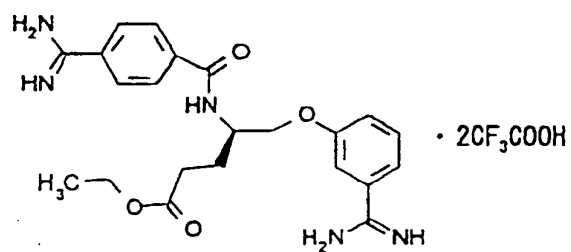
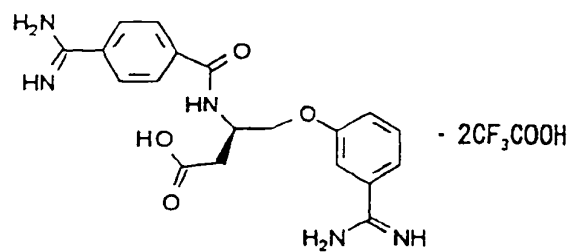
実施例 1 1 6 の化合物

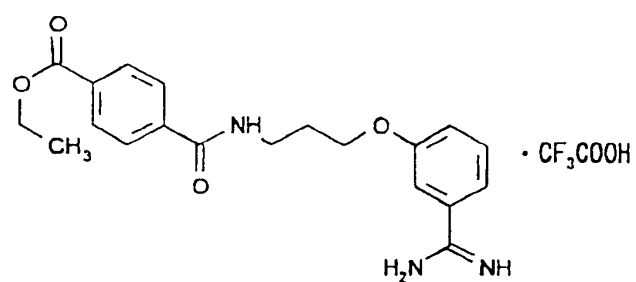


実施例 1 1 7 の化合物

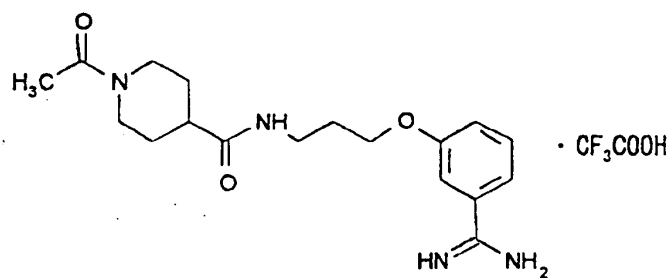


実施例 1 1 8 の化合物

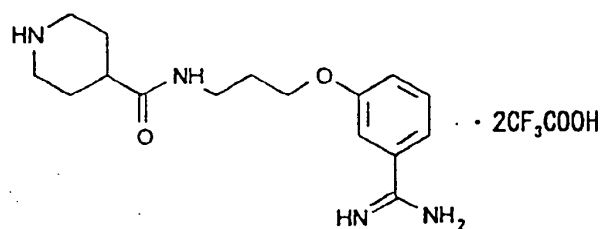




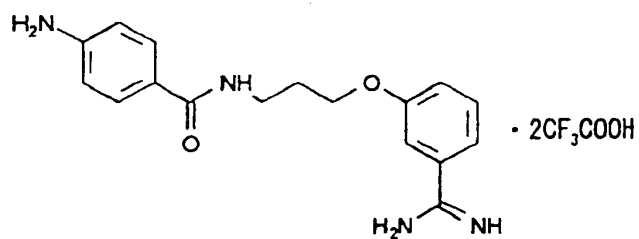
実施例 1 2 2 の 4 - [3 - (3 - アミノフェノキシ) プロピルカルバモイル安息香酸エチル トリフルオロ酢酸塩



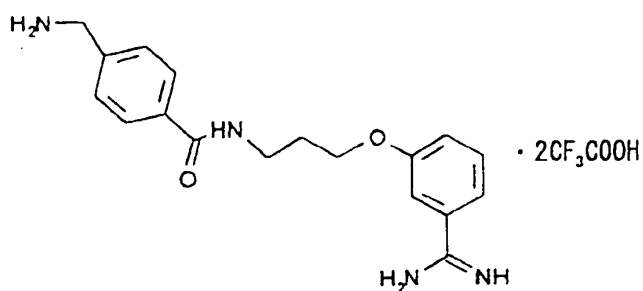
実施例 1 2 3 の化合物



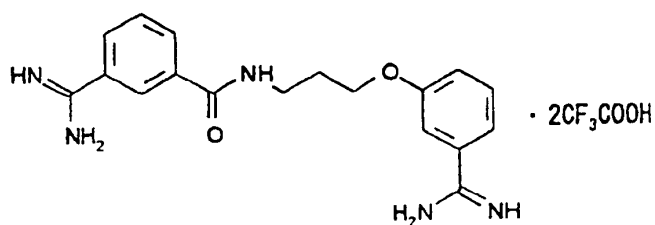
実施例 1 2 4 の化合物



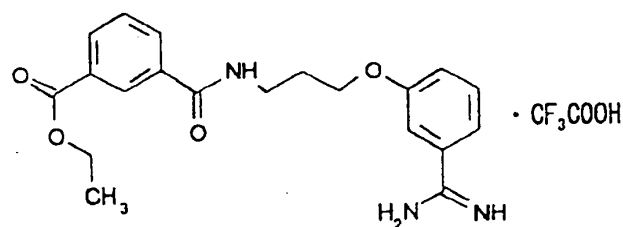
実施例 1 2 5 の化合物



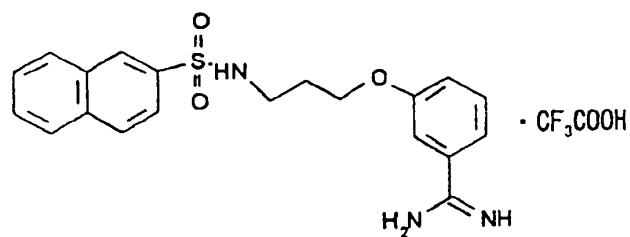
実施例 126 の化合物



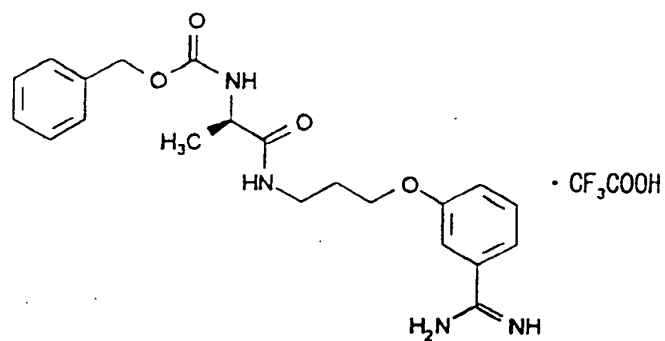
実施例 127 の N-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]-3-アミノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩



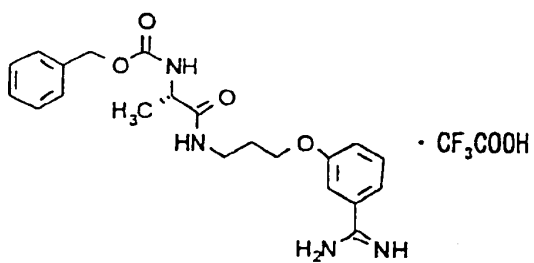
実施例 127 の 3-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピルカルバモイル]安息香酸エチル トリフルオロ酢酸塩



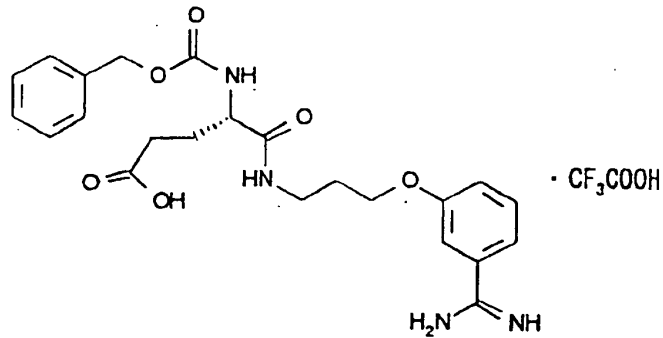
実施例 128 の化合物



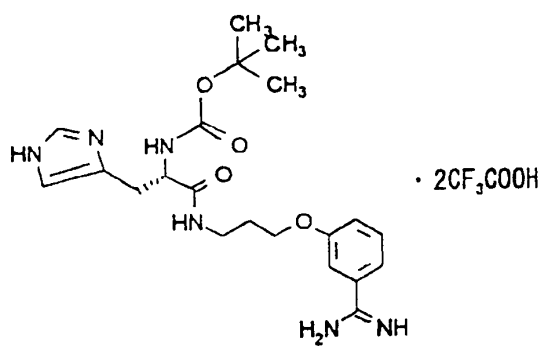
実施例 1 2 9 の化合物



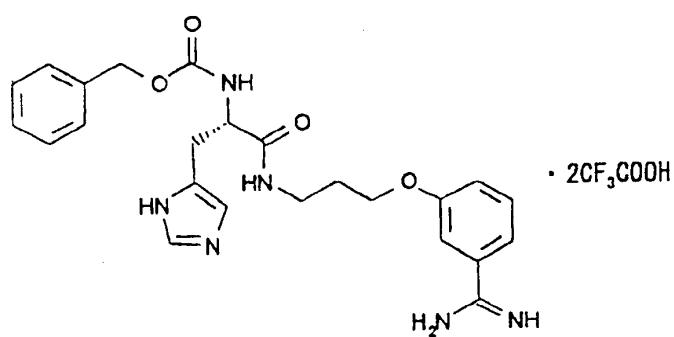
実施例 1 3 0 の化合物



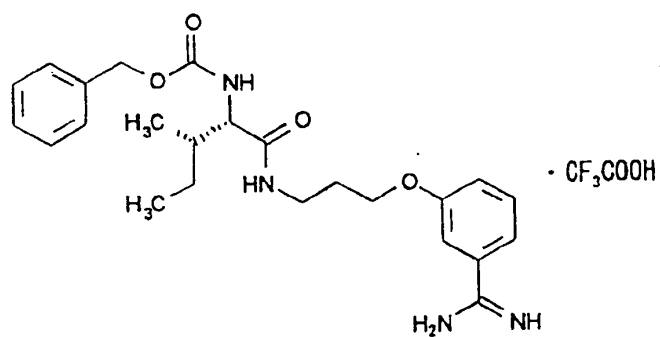
実施例 1 3 1 の化合物



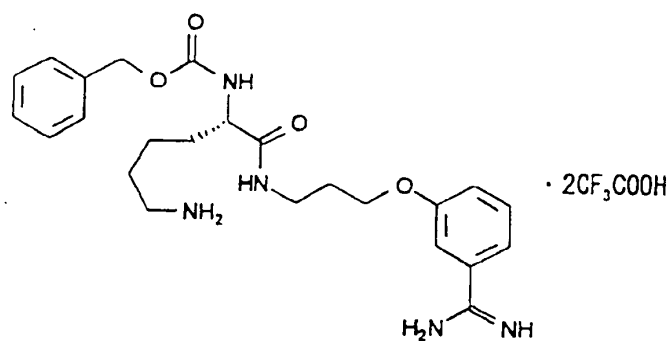
実施例 1 3 2 の化合物



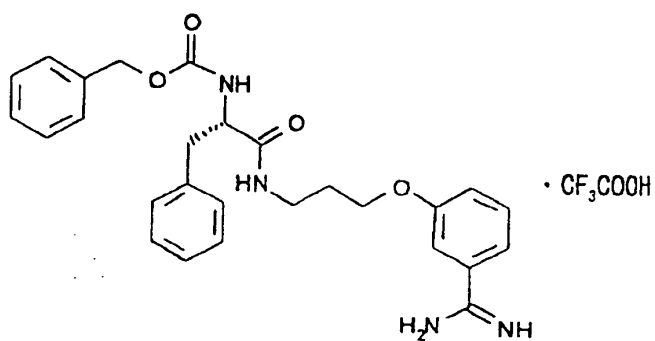
実施例 1 3 3 の化合物



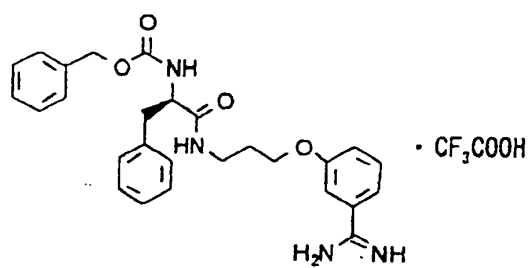
実施例 1 3 4 の化合物



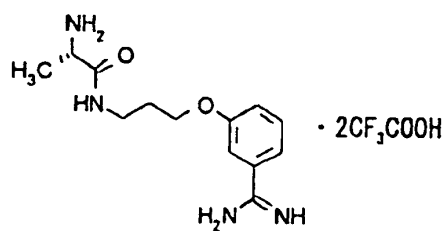
実施例 1 3 5 の化合物



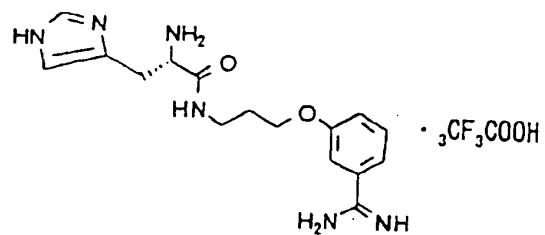
実施例 1 3 6 の化合物



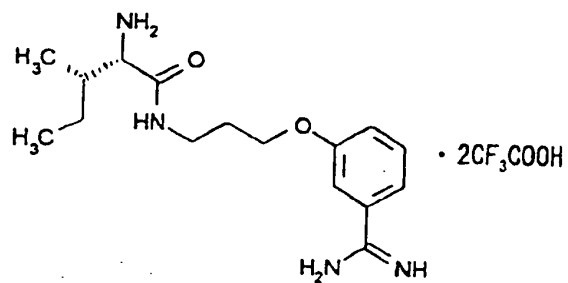
実施例 1 3 7 の化合物



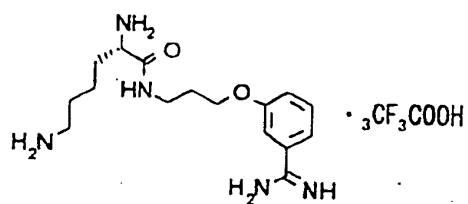
実施例 1 3 8 の化合物



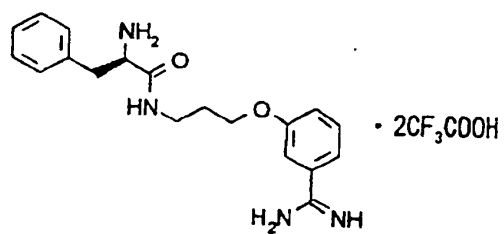
実施例 1 3 9 の化合物



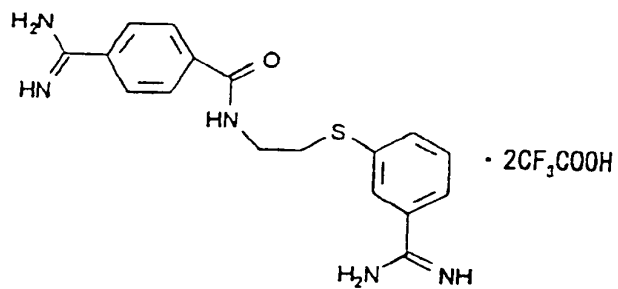
実施例 1 4 0 の化合物



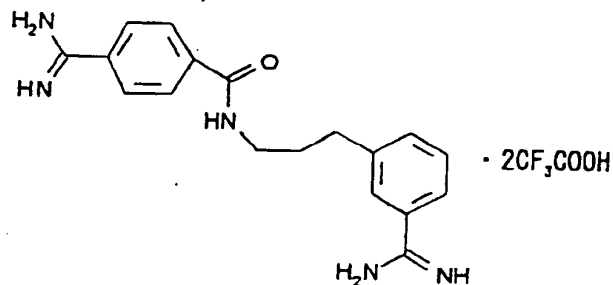
実施例 1 4 1 の化合物



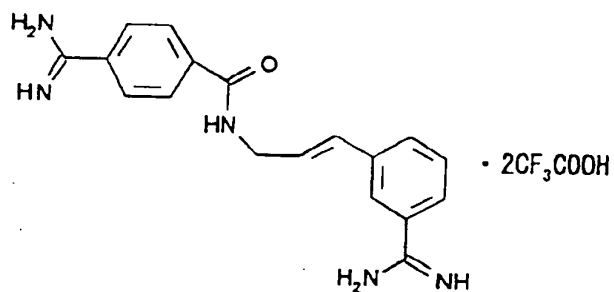
実施例 1 4 2 の化合物



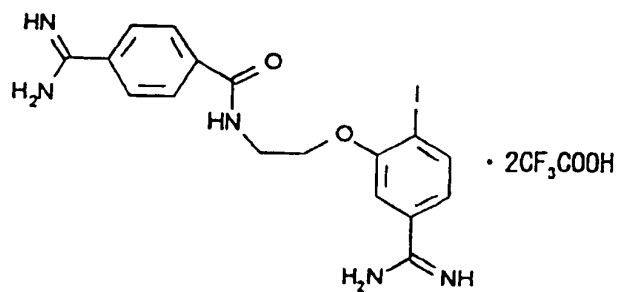
実施例 1 4 3 の化合物



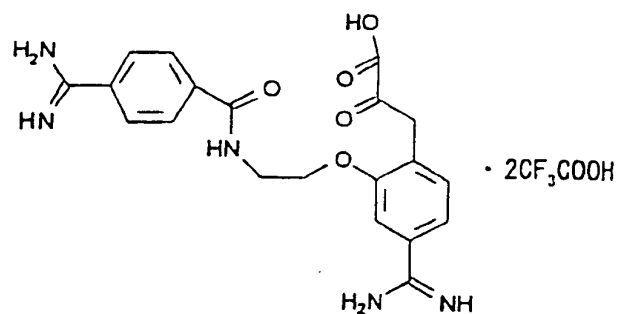
実施例 1 4 4 の化合物



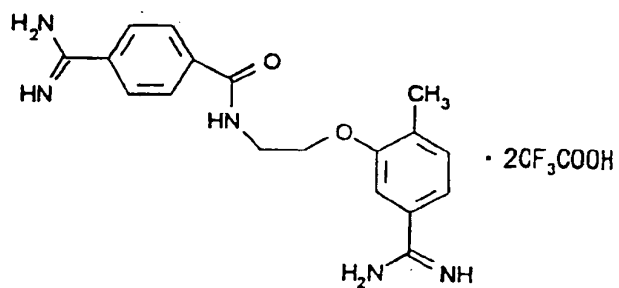
実施例 1 4 5 の化合物



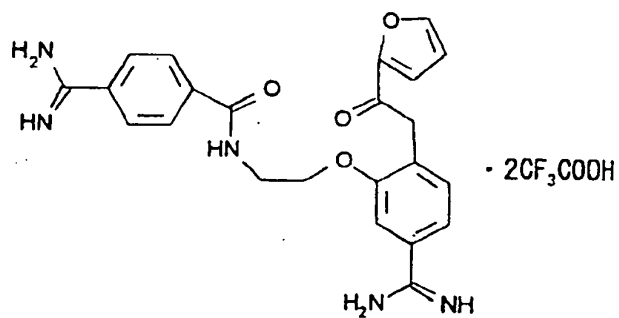
実施例 1 4 6 の化合物



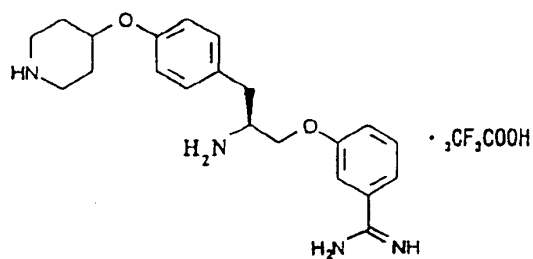
実施例 1 4 7 の化合物



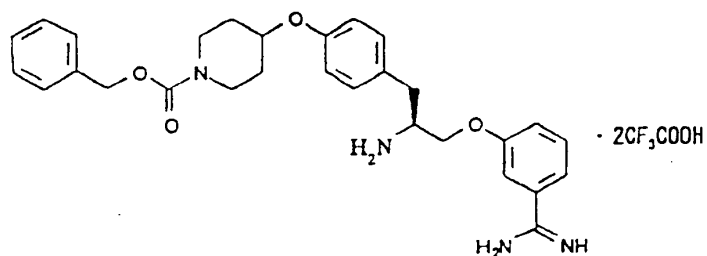
実施例 1 4 8 の化合物



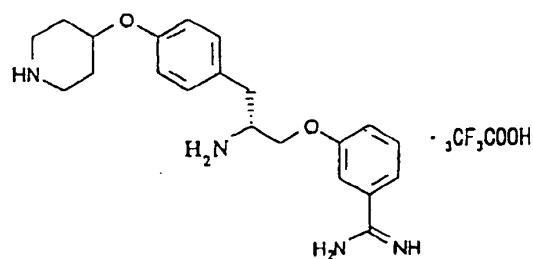
実施例 1 4 9 の化合物



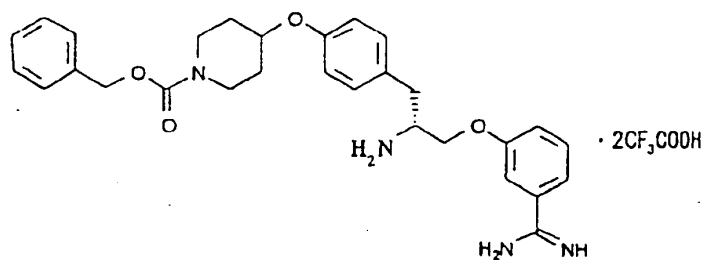
実施例 150 の 3- [(2S) - 2-アミノ- 3- [4- (4-ピペリジルオキシ) フェニル] プロポキシ] ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩



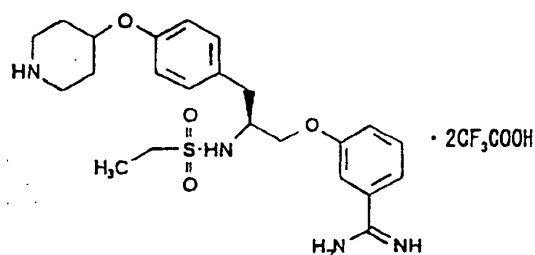
実施例 150 の 3- [(2S) - 2-アミノ- 3- [4- [1-ベンジルオシカルボニル) - 4-ピペリジルオキシ] フェニル] プロポキシ] ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩



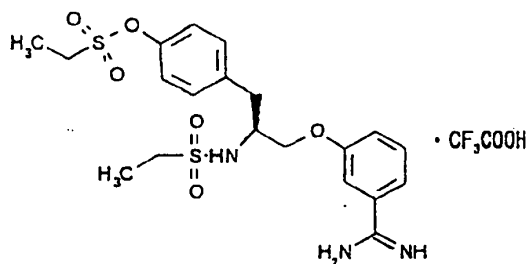
実施例 151 の 3- [(2R) - 2-アミノ- 3- [4- (4-ピペリジルオキシ) フェニル] プロポキシ] ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩



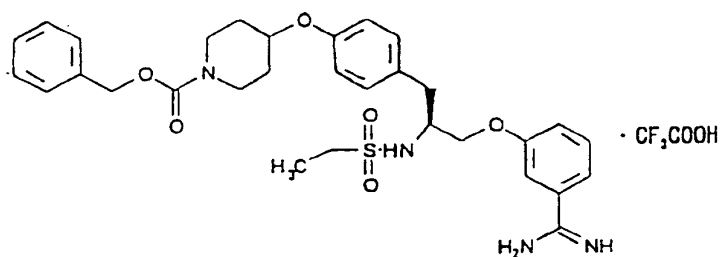
実施例 1 5 1 の 3- [(2R) - 2-アミノ- 3- [4- [1- (ベンジルオキシカルボニル) - 4-ピペリジルオキシ] フェニル] プロポキシ] ベンズアミジン ニトリフロオ酢酸塩



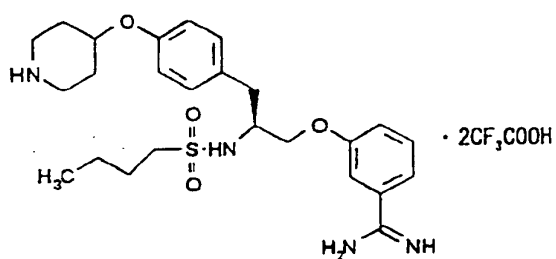
実施例 1 5 2 の 3- [(2S) - 2- (エタンスルフォニルアミノ) - 3- [4- (4-ピペリジルオキシ) フェニル] プロポキシ] ベンズアミジン ニトリフロオ酢酸塩



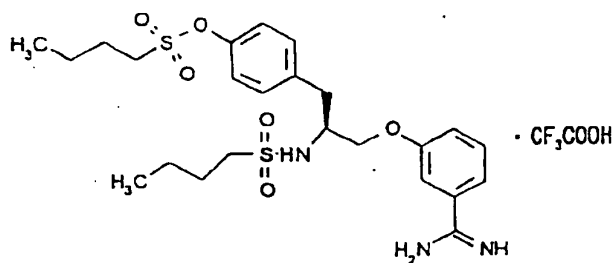
実施例 1 5 2 の 3- [(2S) - 2- (エタンスルフォニルアミノ) - 3- [4- (エタンスルフォニルオキシ) フェニル] プロポキシ] ベンズアミジン トリフロオ酢酸塩



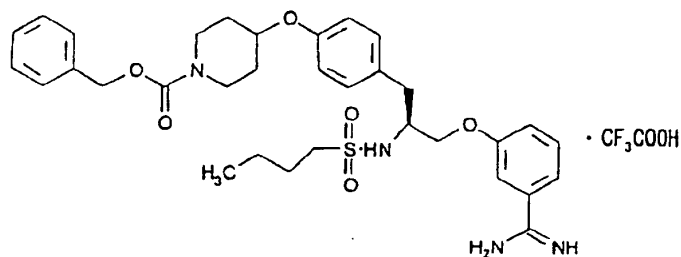
実施例 152 の 3-[(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-2-(エタンスルフォニルアミノ)プロポキシ]ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩



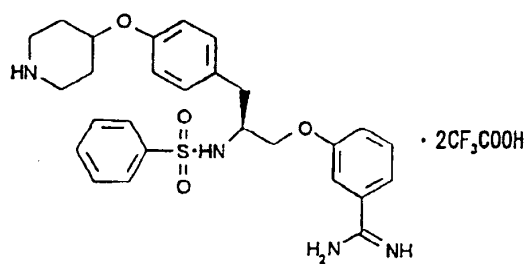
実施例 153 の 3-[(2S)-2-(ブタンスルフォニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン ニトリフルオロ酢酸塩



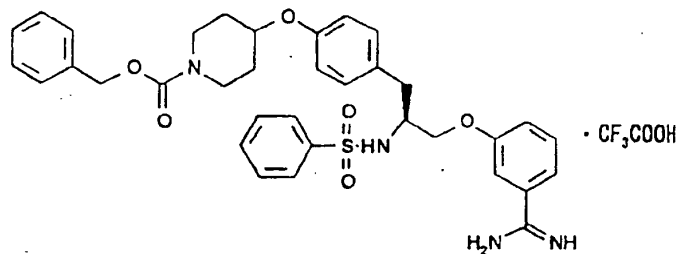
実施例 153 の 3-[(2S)-2-(ブタンスルフォニルアミノ)-3-[4-(ブタンスルフォニルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩



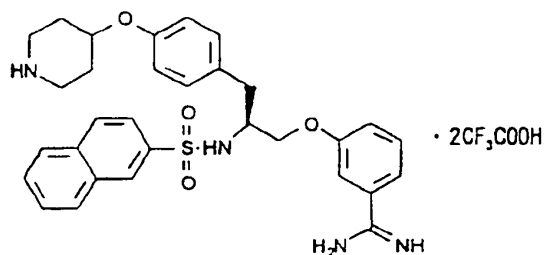
実施例 153 の 3- [(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-2-(ブタンスルフォニルアミノ)プロポキシ]ベンズアミジン トリフロオ酢酸塩



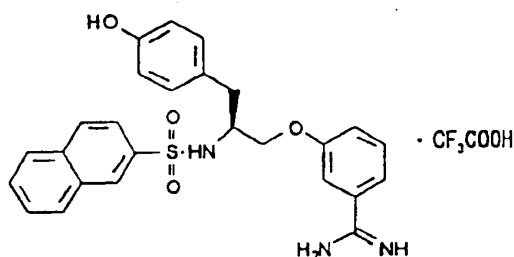
実施例 154 の 3- [(2S)-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン ニトリフロオ酢酸塩



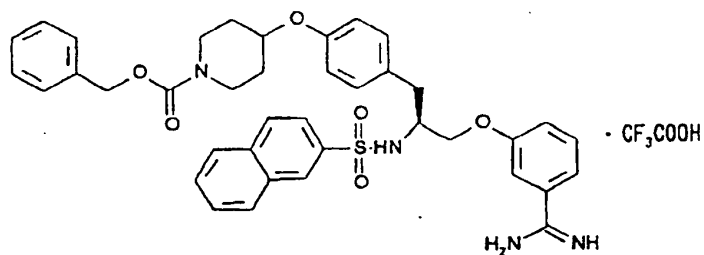
実施例 154 の 3- [(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-2-(ベンゼンスルフォニルアミノ)プロポキシ]ベンズアミジン トリフロオ酢酸塩



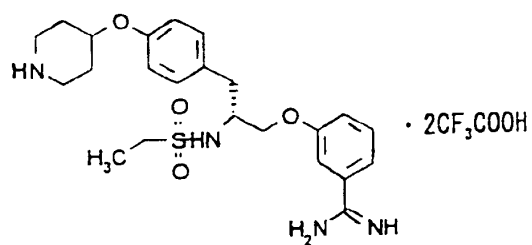
実施例 155 の 3- [(2S)-2-(2-ナフタレンスルホニルアミノ)-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]プロポキシ]ベンズアミジン ニトリ、
 フロオロ酢酸塩



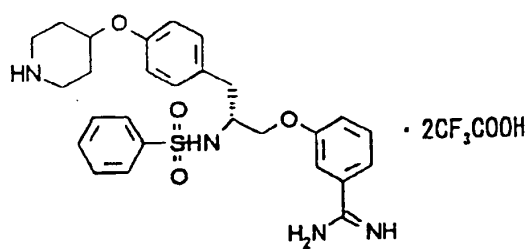
実施例 155 の 3- [(2S)-2-(ブタンスルホニルアミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロポキシ]ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩



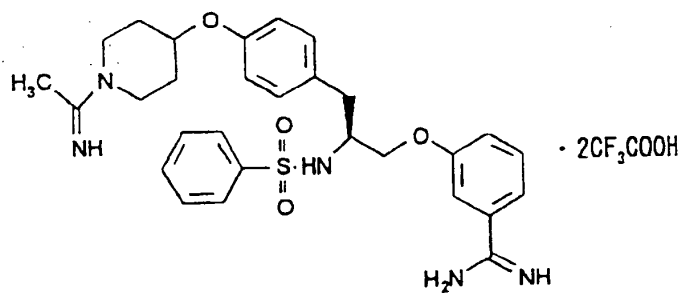
実施例 155 の 3- [(2S)-3-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-2-(2-ナフタレンスルホニルアミノ)プロポキシ]ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩



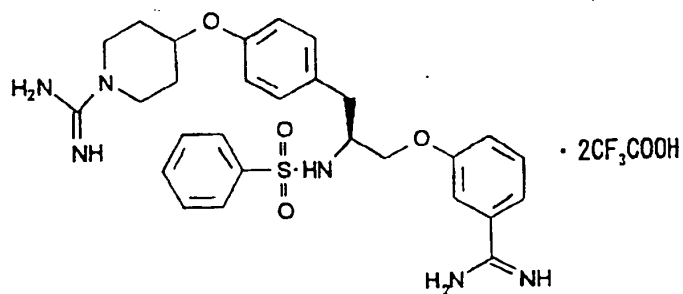
実施例 1 5 6 の化合物



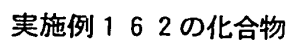
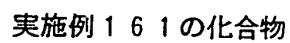
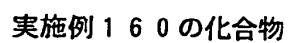
実施例 1 5 7 の化合物

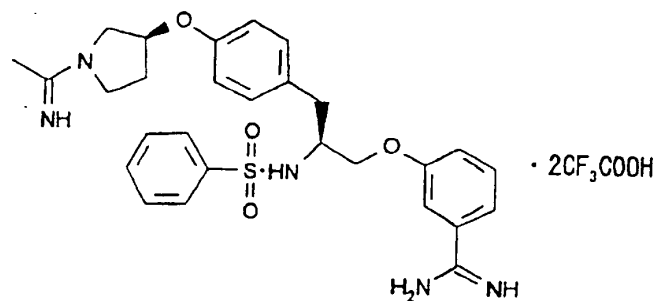


実施例 1 5 8 の化合物

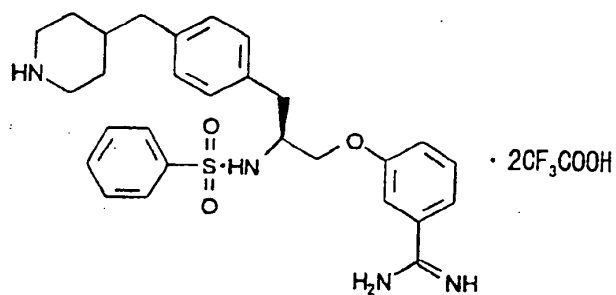


実施例 1 5 9 の化合物

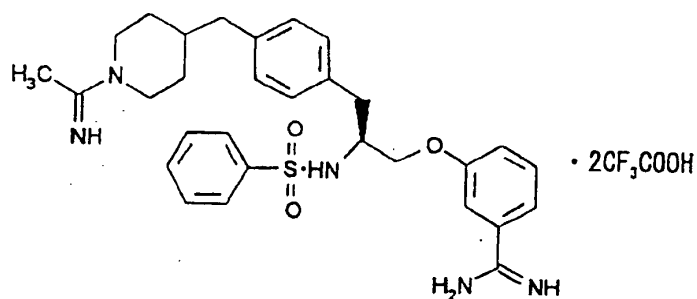




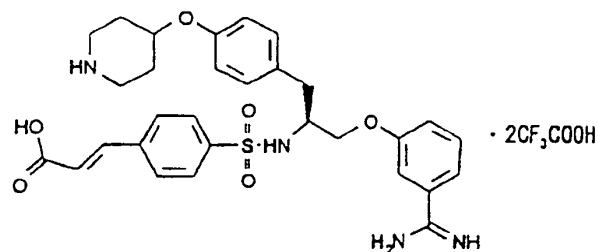
実施例 1 6 3 の化合物



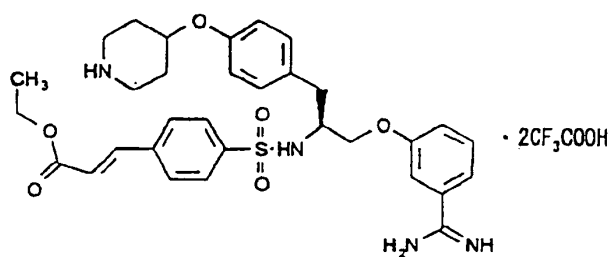
実施例 1 6 4 の化合物



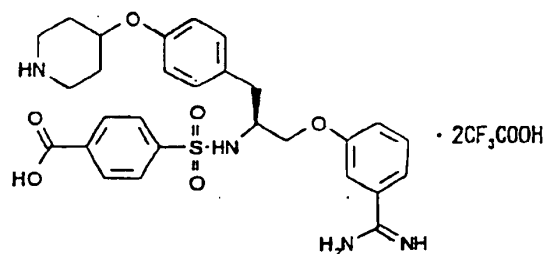
実施例 1 6 5 の化合物



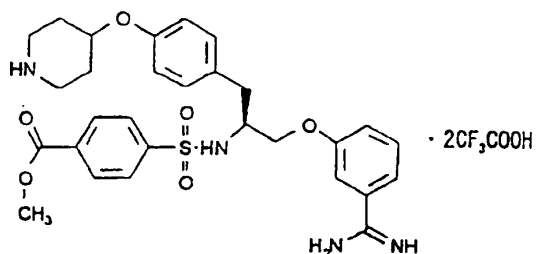
実施例 166 の (2E) - 3 - [4 - [(2S) - 1 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ) フェニル] - 3 - (3 - アミノフェノキシ) - 2 - プロピルスルファモイル] フェニル] アクリル酸 ニトリフロオ酢酸塩



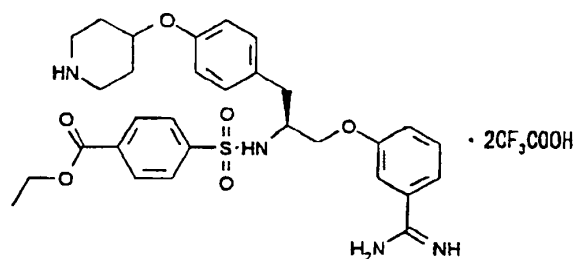
実施例 166 の (2E) - 3 - [4 - [(2S) - 1 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ) フェニル] - 3 - (3 - アミノフェノキシ) - 2 - プロピルスルファモイル] フェニル] アクリル酸エチル ニトリフロオ酢酸塩



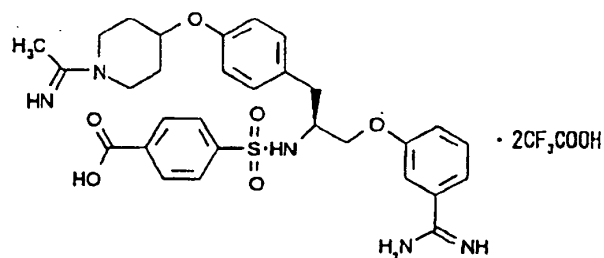
実施例 167 の 4 - [(2S) - 1 - [4 - (4 - ピペリジルオキシ) フェニル] - 3 - (3 - アミノフェノキシ) - 2 - プロピルスルファモイル] 安息香酸 ニトリフロオ酢酸塩



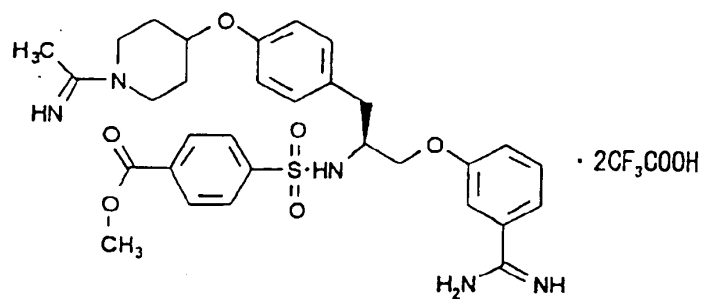
実施例 167 の 4-[(2S)-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3-(3-アミノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]安息香酸メチル
ニトリフオロ酢酸塩



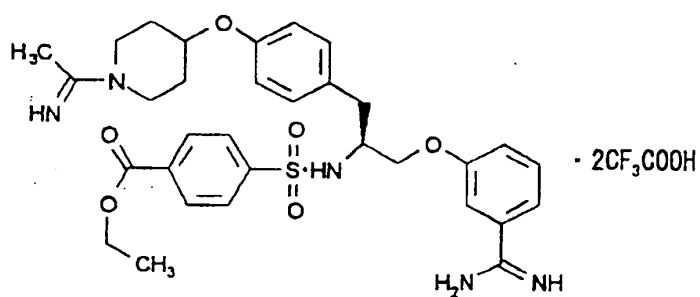
実施例 167 の 4-[(2S)-1-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3-(3-アミノフェノキシ)-2-プロピルスルファモイル]安息香酸エチル
ニトリフオロ酢酸塩



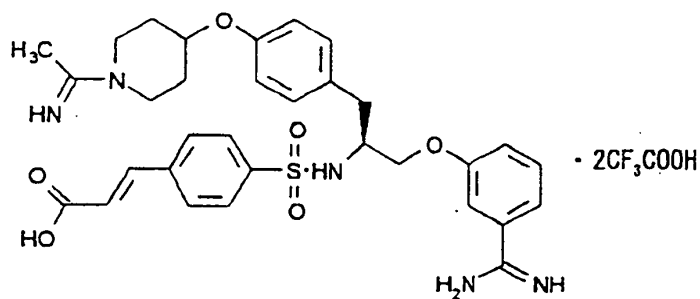
実施例 168 の化合物



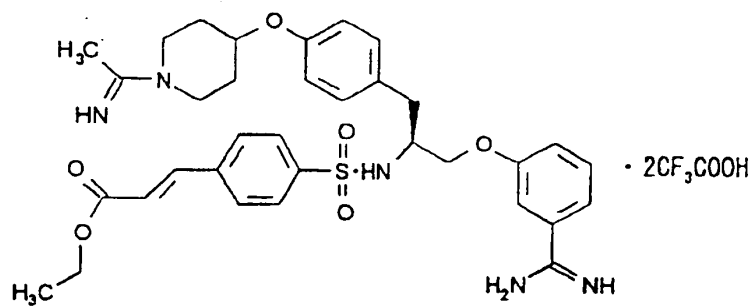
実施例 169 の化合物



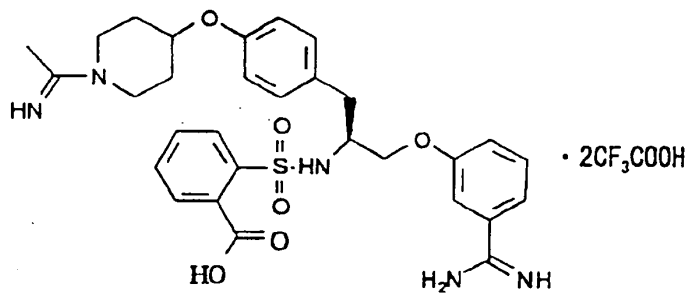
実施例 170 の化合物



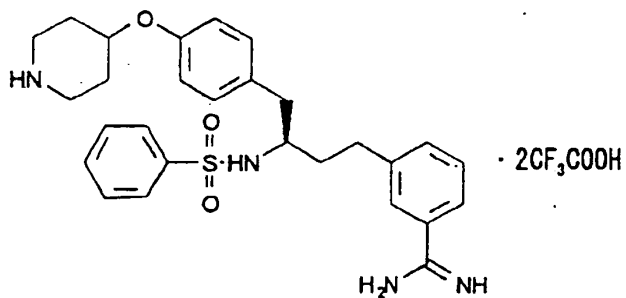
実施例 171 の化合物



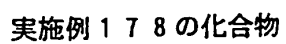
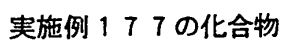
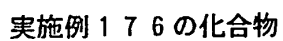
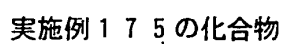
実施例 172 の化合物

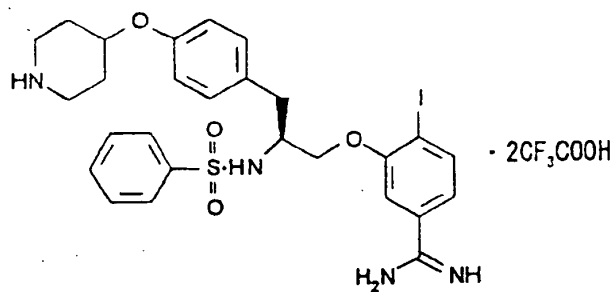


実施例 173 の化合物

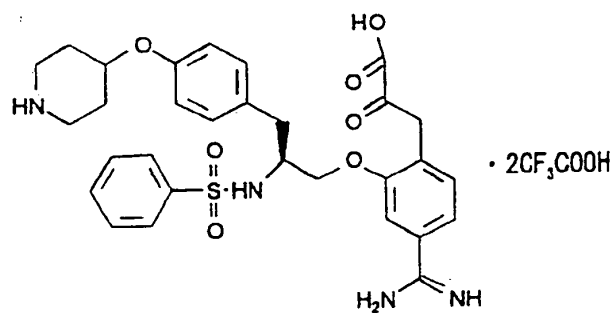


実施例 174 の化合物

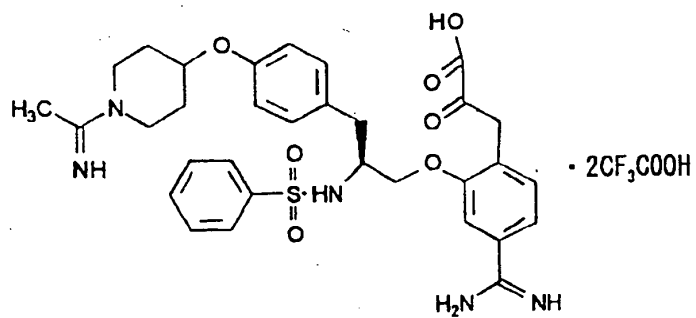




実施例 179 の化合物



実施例 180 の化合物



実施例 181 の化合物

実施例 185

2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-2-(4-アミノベンゾイルアミノ)-3-エトキシカルボニルプロポキシ]フェニル]アクリル酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

(3R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシブタン酸ベンジルの合成

N-tert-ブトキシカルボニル-D-アスパラギン酸-β-ベンジルエステル 15.0 g (46.4 mmol)、トリエチルアミン 6.47 ml (46.4 mmol) をテトラヒドロフラン 230 ml に溶解し、氷冷下クロロギ酸エチル 4.4 ml (46.4 mmol) を加え 15 分間攪拌した。生じた析出物を吸引濾過により除去し、濾液に氷 5 g、水素化ホウ素ナトリウム 1.8 g (46.4 mmol) を氷冷下加え 1.5 時間攪拌した。続いてここに 1 規定塩化水素水溶液を 200 ml を加え室温で更に 1 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1、v/v）で精製し表題化合物を得た。

収量 10.2 g (32.8 mmol) 収率 71%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 2.66 (2H, d), 3.65 (2H, dd), 4.00 (1H, ddt), 5.14 (2H, s), 7.35-7.40 (5H, m)

工程 2

3-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾニトリルの合成

3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸 22.3 g (89.7 mmol) をテトラヒドロフラン 300 ml に溶解したものにクロロギ酸エチル 19.7 ml (206 mmol)、トリエチルアミン 28.7 ml (206 mmol) を 0℃ で加えた。15 分攪拌後、生成したトリエチルアミン塩酸塩を濾別し、アンモニアをバブリー

ングして得られたテトラヒドロフラン溶液 300 ml に、濾液を 0℃で加えた。

室温で 10 時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をジオキサン 450 ml に溶解し無水トリフルオロメタンスルホン酸 17.4 ml (117 mmol)、ピリジン 21.8 ml (269 mmol) を 0℃で加えた。室温で 18 時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をクロロホルムを抽出溶媒とし常法に従って処理し油状残渣を得た。得られた残留物をテトラヒドロフラン：メタノール (1:1) 180 ml に溶解したものに 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 90 ml (90.0 mmol) を室温で加えた。そのまま 4 時間攪拌後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をジクロロメタンで洗浄した。続いて、1 規定塩化水素で酸性とし酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 9.29 g (37.9 mmol) 収率 42%

MS (FAB, m/z) 246(MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.63 (1H, br), 6.96 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 7.79 (1H, d)

工程 3

(3R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5-シアノ-2-ヨードフェノキシ)ブタン酸ベンジルの合成

(3R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシブタン酸ベンジル 10.16 g (32.8 mmol) をトルエン 100 ml に溶解し、3-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾニトリル 10.5 g (42.7 mmol)、トリフェニルホスフィン 11.2 g (42.7 mmol)、N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキシアミド 7.4 g (42.7 mmol) を氷冷下に加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2:1、v/v) で精製し表題化合物を得た。

収量 11.9 g (22.1 mmol) 収率 67%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.90 (2H, t), 4.03 (1H, dd), 4.15 (1H, dd), 4.40-4.50 (1H, m), 5.19 (2H, s), 7.01 (1H, d), 7.30 (1H, s), 7.35-7.40 (5H, m), 7.92 (1H, d)

工程4

(1R)-1-ベンジロキシカルボニルメチル-2-(5-シアノ-2-ヨードフェノキシ)エチルアンモニウムクロリドの合成

(3R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5-シアノ-2-ヨードフェノキシ)ブタン酸ベンジル 11.9 g (22.1 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液 120 ml に溶解し、0℃で1時間、続いて室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し得られた油状残渣にヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (1:1, v/v) 50 ml を加え、析出物を濾取し表題化合物を得た。

収量 6.1 g (12.9 mmol) 収率 58%

MS (ESI, M/Z) 437 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.02 (2H, d), 3.94 (1H, ddt), 4.30 (1H, dd), 4.34 (1H, dd), 5.16 (2H, s), 7.26 (1H, dd), 7.32-7.40 (5H, m), 7.54 (1H, s), 8.03 (1H, d), 8.52 (2H, br s)

工程5

(3R)-4-(5-シアノ-2-ヨードフェノキシ)-3-(4-シアノベンゾイルアミノ)ブタン酸ベンジルの合成

(1R)-1-ベンジロキシカルボニルメチル-2-(5-シアノ-2-ヨードフェノキシ)エチルアンモニウムクロリド 4.73 g (10 mmol)、4-シアノ安息香酸 2.9 g (20 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 3.0 g (22 mmol)、トリエチルアミン 6.1 ml (44 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解し、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3

ーエチルカルボジイミド塩酸塩4.2 g (2.2 mmol)を加え、10分間攪拌し、続いて室温で1時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1、v/v）で精製し表題化合物を得た。

収量 2.8 g (5.0 mmol) 収率 50%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.93 (1H, dd), 3.08 (1H, dd), 4.13 (1H, dd), 4.30 (1H, dd), 4.94 (1H, dddd), 5.14 (1H, d), 5.19 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.03 (1H, dd), 7.28-7.33 (5H, m), 7.72 (2H, d), 7.86 (2H, d), 7.88 (1H, d)

工程6

2-アセトアミド-3-[2-[(2R)-3-エトキシカルボニル-2-(4-シアノベンゾイルアミノ)プロポキシ]-4-シアノフェニル]アクリル酸メチルの合成

(3R)-4-(5-シアノ-2-ヨードフェノキシ)-3-(4-シアノベンゾイルアミノ)ブタン酸ベンジル1.28 g (2.27 mmol)、2-アセトアミドアクリル酸メチル975 mg (6.81 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン415 mg (1.36 mmol)、トリエチルアミン0.95 ml (6.81 mmol)、ジメチルホルムアミド0.5 mlをアセトニトリル8.0 mlに溶解し、酢酸パラジウム56 mg (0.23 mmol)を室温に加え、90℃で12時間攪拌した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝30：1、v/v）で精製し表題化合物を得た。

収量 991 mg (1.71 mmol) 収率 75%

工程7

2-アセトアミド-3-[4-アミジノ-2-[(2R)-2-(4-アミジノ

ベンゾイルアミノ) - 3 - エトキシカルボニルプロポキシ] フェニル] アクリル
酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

2 - アセトアミド - 3 - [2 - [(2 R) - 3 - エトキシカルボニル - 2 -
(4 - シアノベンゾイルアミノ) プロポキシ] - 4 - シアノフェニル] アクリル
酸メチル 3 9 8 m g (0 . 6 9 m m o l) をエタノール 1 . 0 m l に溶解し、4 規定
塩化水素のジオキサン溶液 1 0 . 0 m l を加え室温で 2 1 時間攪拌した。溶媒を留
去し得られた残留物をエタノール 1 0 . 0 m l に溶解し、炭酸アンモニウム 1 . 0 g
(1 0 . 4 m m o l) を加え、室温で 1 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた
残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体ク
ロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0 . 1 % (v / v) 含有する水とア
セトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することに
より表題化合物を得た。

収量 1 1 8 . 6 m g (0 . 1 5 m m o l) 収率 2 2 %

MS (ESI, M/Z) 553 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.17 (3H, t), 1.96 (3H, s), 2.81 (1H, d), 3.66
(3H, s), 4.08 (2H, q), 4.23 (1H, dd), 4.31 (1H, dd), 4.76 (1H, br s),
7.28 (1H, s), 7.44 (1H, dd), 7.53 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.90 (2H, d),
8.01 (2H, d), 8.87 (1H, d), 9.28 (2H, s), 9.32 (2H, s), 9.35 (2H, s),
9.42 (2H, s), 9.68 (2H, s)

実施例 1 8 6

(3 R) - 3 - (4 - アミジノベンゾイルアミノ) - 4 - [5 - アミジノ - 2 -
(2 - カルボキシ - 2 - オキソエチル) フェノキシ] ブタン酸 ニトリフルオロ
酢酸塩の合成

2 - アセトアミド - 3 - [4 - アミジノ - 2 - [(2 R) - 2 - (4 - アミジ
ノベンゾイルアミノ) - 3 - エトキシカルボニルプロポキシ] フェニル] アクリ

ル酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩 118.6 mg (0.15 mmol) を6規定塩酸 10.0 ml に溶解し、60℃で4時間攪拌する。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1% (v/v) 含有する水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 56.8 mg (0.081 mmol) 収率 54%

MS (ESI, M/Z) 470 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.27 (2H, t), 4.02 (1H, dd), 4.19 (1H, dd), 4.72 (1H, br s), 6.78 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.90 (2H, d), 8.02 (2H, d), 9.10 (1H, d), 9.31 (4H, s), 9.42 (4H, s)

実施例 187

2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-エトキシカルボニル-2-(4-ジメチルカルバモイルベンゾイルアミノ)プロポキシ]フェニル]アクリル酸メチル トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

(3R)-4-(5-シアノ-2-ヨードフェノキシ)-3-(4-ジメチルカルバモイルベンゾイルアミノ)ブタン酸ベンジルの合成

(1R)-1-ベンジロキシカルボニルメチル-2-(5-シアノ-2-ヨードフェノキシ)エチルアンモニウム クロリド 2.05 g (4.33 mmol)、4-ジメチルカルバモイル安息香酸 1.25 g (6.49 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 994 mg (7.35 mmol)、トリエチルアミン 2.71 ml (19.46 mmol) をジクロロメタン 25 ml に溶解し、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 1.41 g (7.35 mmol) を加え、10分間攪拌し、続いて室温で18時間攪拌した。

水を加えて反応を停止し、ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1、v/v）で精製し表題化合物を得た。

収量 2.30 g (3.76 mmol) 収率 87%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.96 (3H, s), 2.97 (1H, dd), 3.07 (1H, dd), 3.12 (3H, s), 4.16 (1H, dd), 4.30 (1H, dd), 4.89-4.99 (1H, m), 5.14 (1H, d), 5.20 (1H, d), 6.97 (1H, d), 7.02 (1H, dd), 7.29-7.33 (5H, m), 7.44 (2H, d), 7.80 (2H, d), 7.88 (1H, d)

工程2

2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-エトキシカルボニル-2-(4-ジメチルカルバモイルベンゾイルアミノ)プロポキシ]フェニル]アクリル酸メチル トリフルオロ酢酸塩の合成

(3R)-4-(5-シアノ-2-ヨードフェノキシ)-3-(4-ジメチルカルバモイルベンゾイルアミノ)ブタン酸ベンジル 1.76 g (2.88 mmol)、2-アセトアミドアクリル酸メチル 1.24 g (8.63 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 536 mg (1.73 mmol)、トリエチルアミン 1.2 ml (8.63 mmol)、ジメチルホルムアミド 0.5 ml をアセトニトリル 10 ml に溶解し、酢酸パラジウム 70 mg (0.29 mmol) を室温に加え、100℃で5.5時間攪拌した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝30：1、v/v）で精製した後、エタノール 1.5 ml に溶解し、4規定塩化水素のジオキサン溶液 15 ml を加え室温で15時間攪拌した。続いて、溶媒を留去し得られた残留物をエタノール 20.0 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 974 mg (10.13 mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付

し、トリフルオロ酢酸を0.1% (v/v) 含有する水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 536 mg (0.77 mmol) 収率 27%

MS (ESI, M/Z) 582 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.08 (3H, t), 1.96 (3H, s), 2.81 (2H, d), 2.90 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.07 (2H, q), 4.24 (2H, t), 4.70-4.79 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.42 (1H, d), 7.48 (2H, d), 7.70 (1H, d), 7.84 (2H, d), 8.69 (1H, d), 9.10 (2H, s), 9.32 (2H, s), 9.67 (1H, s)

実施例 188

(3R)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]-3-(4-ジメチルカルバモイルベンゾイルアミノ)ブタン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-エトキシカルボニル-2-(4-ジメチルカルバモイルベンゾイルアミノ)プロポキシ]フェニル]アクリル酸メチル トリフルオロ酢酸塩 151 mg (0.22 mmol) を6規定塩酸 6 ml に溶解し、60℃で3時間攪拌する。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1% (v/v) 含有する水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 49.2 mg (0.08 mmol) 収率 37%

MS (ESI, M/Z) 499 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.69 (1H, d), 2.74 (1H, d), 2.87 (3H, s), 2.98 (2H, s), 4.22 (1H, d), 4.26 (1H, d), 4.60-4.76 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.48 (2H, d), 7.50 (1H, s), 7.88 (2H, d), 8.32 (1H, d),

9.02 (2H, s), 9.26 (2H, s)

実施例 189

(3R)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]-3-(4-カルボキシルベンゾイルアミノ)ブタン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-エトキシカルボニル-2-(4-ジメチルカルバモイルベンゾイルアミノ)プロポキシ]フェニル]アクリル酸メチル トリフルオロ酢酸塩 54 mg (0.086 mmol) を 6 規定塩酸 4 ml に溶解し、80℃で2時間攪拌する。溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1% (v/v) 含有する水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 10.5 mg (0.02 mmol) 収率 21%

MS (ESI, M/Z) 472 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.75 (2H, d), 4.24 (2H, d), 4.60-4.76 (1H, m), 6.79 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.90 (2H, d), 8.02 (2H, d), 8.32 (1H, d), 9.04 (2H, s), 9.25 (2H, s)

実施例 190

2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-エトキシカルボニル-2-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンゾイルアミノ]プロポキシ]フェニル]アクリル酸メチル トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

(3R)-4-(5-シアノ-2-ヨードフェノキシ)-3-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンゾイルアミノ]ブタン酸ベンジルの合成

(1R) - 1 - ベンジロキシカルボニルメチル - 2 - (5 - シアノ - 2 - ヨードフェノキシ) エチルアンモニウム クロリド 2.0 g (4.23 mmol)、4 - ピロリジン - 1 - カルボニル) 安息香酸 1.02 g (4.65 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 630 mg (4.65 mmol)、トリエチルアミン 1.30 ml (9.31 mmol) をジクロロメタン 40 ml に溶解し、氷冷下、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 890 mg (4.65 mmol) を加え、10 分間攪拌し、続いて室温で 18 時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 2.61 g (4.09 mmol) 収率 97%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.83-2.02 (4H, m), 2.95 (1H, dd), 3.08 (1H, dd), 3.37 (2H, t), 3.64 (2H, t), 4.15 (1H, dd), 4.31 (1H, dd), 4.89-5.00 (1H, m), 5.13 (1H, d), 5.20 (1H, d), 6.97 (1H, d), 7.02 (1H, dd), 7.29-7.33 (5H, m), 7.54 (2H, d), 7.79 (2H, d), 7.88 (1H, d)

工程 2

2 - アセトアミド - 3 - [4 - アミジノ - 2 - [(2R) - 3 - エトキシカルボニル - 2 - [4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) ベンゾイルアミノ] プロボキシ] フェニル] アクリル酸メチル トリフルオロ酢酸塩の合成

(3R) - 4 - (5 - シアノ - 2 - ヨードフェノキシ) - 3 - [4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) ベンゾイルアミノ] ブタン酸ベンジル 2.61 g (4.09 mmol)、2 - アセトアミドアクリル酸メチル 1.82 g (12.69 mmol)、トリス(2 - メチルフェニル) ホスフィン 773 mg (2.54 mmol)、トリエチルアミン 1.77 ml (12.69 mmol)、ジメチルホルムアミド 0.5 ml をアセトニトリル 14 ml に溶解し、酢酸パラジウム 103 mg (0.42 mmol) を室温に加え、100℃で 4 時間攪拌した。溶媒を留去し得られた残留物を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝30：1、
v/v）で精製した後、エタノール4mlに溶解し、4規定塩化水素のジオキサン
溶液20mlを加え室温で18時間撹拌した。続いて、溶媒を留去し得られた
残留物をエタノール20mlに溶解し、炭酸アンモニウム1.18g（12.26mmol）
を加え、室温で14時間撹拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオ
クタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラ
フィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%（v/v）含有する水とアセトニトリ
ルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化
合物を得た。

収量 680mg（0.94mmol）収率 23%

¹H-NMR（DMSO-d₆）δ：1.16（3H, t），1.78-1.91（4H, m），1.95（3H, s），
2.79（2H, d），3.34（2H, t），3.47（2H, t），3.64（3H, s），4.07（2H, q），
4.25（2H, t），4.73（1H, ddt），7.31（1H, s），7.43（1H, dd），7.52（1H, d），
7.58（2H, d），7.80（1H, d），7.84（2H, d），8.69（1H, d），9.09（2H, s），
9.33（2H, s），9.65（1H, br s）

実施例191

（3R）-4-[5-アミノ-2-（2-カルボキシ-2-オキソエチル）フェ
ノキシ]-3-[4-（ピロリジン-1-カルボニル）ベンゾイルアミノ]ブ
タン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-カルボキシルー
2-[4-（ピロリジン-1-カルボニル）ベンゾイルアミノ]プロポキシ]フ
ェニル]アクリル酸メチル トリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-カルボキシルー
2-[4-（ピロリジン-1-カルボニル）ベンゾイルアミノ]プロポキシ]フ
ェニル]アクリル酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-エトキシカルボニル-2-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンゾイルアミノ]プロポキシ]フェニル]アクリル酸メチル トリフルオロ酢酸塩 105 mg (0.15 mmol) を 6 規定塩酸 6 ml に溶解し、40℃で2時間、更に60℃で1時間攪拌する。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1% (v/v) 含有する水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物をそれぞれ得た。

(3R)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]-3-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンゾイルアミノ]ブタン酸 トリフルオロ酢酸塩

収量 18.2 mg (0.03 mmol) 収率 20%

MS (ESI, M/Z) 525 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.75-1.92 (4H, m), 2.70 (1H, d), 2.76 (1H, d), 3.35 (2H, d), 3.47 (2H, t), 4.24 (2H, d), 4.70 (1H, ddt), 6.81 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.88 (2H, d), 8.33 (1H, d), 9.15 (2H, m), 9.27 (2H, s)

2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-カルボキシルー2-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンゾイルアミノ]プロポキシ]フェニル]アクリル酸メチル トリフルオロ酢酸塩の合成

収量 32.8 mg (0.05 mmol) 収率 33%

MS (ESI, M/Z) 580 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.76-1.91 (4H, m), 1.95 (3H, s), 2.73 (1H, d), 3.34 (2H, t), 3.48 (2H, t), 3.65 (3H, s), 4.26 (2H, t), 4.64-4.77 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.73 (1H, d)

, 7.88 (2H, d), 8.67 (1H, d), 9.13 (2H, s), 9.33 (2H, s), 9.63 (1H, s)

2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-カルボキシル-
2-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンゾイルアミノ]プロポキシ]フェニル]アクリル酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

収量 13.2 mg (0.02 mmol) 収率 13%

MS (ESI, M/Z) 566 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.77-1.91 (4H, m), 1.94 (3H, s), 2.76 (2H, d),
3.35 (2H, t), 3.47 (2H, t), 4.27 (2H, d), 4.63-4.76 (1H, m), 7.36 (1H,
s), 7.41 (1H, dd), 7.53 (1H, d), 7.57 (2H, d), 7.69 (1H, d), 7.86 (2H,
d), 8.70 (1H, d), 9.19 (2H, s), 9.33 (2H, s), 9.50 (1H, s)

実施例 192

2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-エトキシカルボ
ニル-2-[4-(ピペリジル-4-オキシ)ベンゾイルアミノ]プロポキシ]
フェニル]アクリル酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-エトキシカルボ
ニル-2-[4-(ピペリジル-4-オキシ)ベンゾイルアミノ]プロポキシ]
フェニル]アクリル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)安息香酸エチルの
合成

4-ヒドロキシ安息香酸エチル 1.7 g (10.2 mmol)、1-tert-ブトキシ
カルボニル-4-ヒドロキシピペリジン 1.76 g (9.3 mmol)、トリフェニ
ルホスフィン 2.44 g (9.3 mmol) をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、
アゾジカルボン酸ジエチル 1.62 g (9.3 mmol) を室温で加え一晩攪拌した。
酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲル

カラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.57 g (4.5 mmol) 収率 44%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (3H, t), 1.50 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.30-3.41 (2H, m), 3.63-3.75 (2H, m), 4.35 (2H, q), 4.55 (1H, m), 6.90 (2H, d), 8.00 (2H, d)

工程2

4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)安息香酸の合成

4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)安息香酸エチル 847 mg (2.43 mmol) をエタノール 50 ml に溶解し、1規定水酸化ナトリウム溶液を 5 ml を加え 3 日間室温で攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 697 mg (2.2 mmol) 収率 92%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50 (9H, s), 1.70-2.00 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.60 (1H, s), 6.95 (2H, d), 8.05 (2H, d)

工程3

2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-エトキシカルボニル-2-[4-(ピペリジル-4-オキシ)ベンゾイルアミノ]プロポキシ]フェニル]アクリル酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(1R)-1-ベンジロキシカルボニルメチル-2-(5-シアノ-2-ヨードフェノキシ)エチルアンモニウム クロリド 1.33 g (2.81 mmol)、4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)安息香酸 1.10 g (3.10 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 419 mg (3.10 mmol)、トリエチルアミン 0.86 ml (6.19 mmol) をジクロロメタン 30 ml に溶解し、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 593 mg (3.10 mmol) を加え、10 分間攪拌し、

続いて室温で16時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてこのものをアセトニトリル15mlに溶解し、2-アセトアミドアクリル酸メチル1.21g (8.43mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン513mg (1.69mmol)、トリエチルアミン1.17ml (8.43mmol)、ジメチルホルムアミド0.5mlを加えた。次いで、酢酸パラジウム69mg (0.28mmol)を室温に加え、100℃で1時間攪拌し、更に酢酸パラジウム30mg (0.12mmol)を加え100℃で4時間攪拌した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=30:1、v/v)で精製した後、エタノール5mlに溶解し、4規定塩化水素のジオキサン溶液30mlを加え室温で20時間攪拌した。続いて、溶媒を留去し得られた残留物をエタノール20mlに溶解し、炭酸アンモニウム4.0g (41.63mmol)を加え、室温で58時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%(v/v)含有する水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 514mg (0.61mmol) 収率 22%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.16 (3H, t), 1.72-1.89 (2H, m), 1.95 (3H, s), 2.04-2.17 (2H, m), 2.79 (2H, d), 3.03-3.18 (2H, m), 3.20-3.32 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.04 (2H, q), 4.23 (2H, d), 4.66-4.79 (1H, m), 7.06 (2H, d), 7.28 (1H, s), 7.44 (1H, dd), 7.53 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.81 (2H, d), 8.46 (1H, d), 9.18 (2H, s), 9.34 (2H, s), 9.67 (1H, br s) 同時に2-アセトアミド-3-[4-アミジノ-2-[(2R)-3-エトキシカルボニル-2-[4-(ピペリジル-4-オキシ)ベンゾイルアミノ]プロポキシ]フェニル]アクリル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩も得られた。

収量 104 mg (0.12 mmol) 収率 4%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.16 (3H, t), 1.19 (3H, t), 1.72-1.89 (2H, m), 1.96 (3H, s), 2.04-2.17 (2H, m), 2.78 (2H, d), 3.03-3.18 (2H, m), 3.20-3.32 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.08 (2H, q), 4.11 (2H, q), 4.22 (2H, d), 4.66-4.79 (1H, m), 7.06 (2H, d), 7.29 (1H, s), 7.44 (1H, dd), 7.52 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.82 (2H, d), 8.46 (1H, d), 9.20 (2H, s), 9.33 (2H, s), 9.65 (1H, br s)

実施例 193

(3R)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]-3-[4-(1-(1-イミノエチル)ピペリジル-4-オキシ)ベンゾイルアミノ]ブタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-エトキシカルボニル-2-[4-(ピペリジル-4-オキシ)ベンゾイルアミノ]プロポキシ]フェニル]アクリル酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩 510 mg (0.61 mmol) をエタノール 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 1.70 ml (12.18 mmol)、エチル アセトイミダート 塩酸塩 752 mg (6.09 mmol) を加え室温で 19 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を 6 規定塩酸 14 ml に溶解し、70℃で 4 時間攪拌する。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% (v/v) 含有する水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 325 mg (0.48 mmol) 収率 78%

MS (ESI, M/Z) 568 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.70-1.87 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.29 (3H, s)

, 2.68 (1H, d), 2.74 (1H, d), 3.48-3.58 (2H, m), 4.11-4.28 (2H, m), 4.60-4.72 (1H, m), 4.81 (1H, br s), 6.80 (1H, s), 7.07 (2H, d), 7.45 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.82 (2H, d), 8.33 (1H, d), 8.62 (1H, s), 9.14 (2H, s), 9.17 (1H, s), 9.26 (2H, s)

実施例 194

2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-エトキシカルボニル-2-[4-(ピロリジン-1-スルホニル)ベンゾイルアミノ]プロポキシ]フェニル]アクリル酸メチル トリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-エトキシカルボニル-2-[4-(ピロリジン-1-スルホニル)ベンゾイルアミノ]プロポキシ]フェニル]アクリル酸エチル トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1

4-(ピロリジン-1-スルホニル)安息香酸の合成

ピロリジン 1.0 ml (12 mmol) をピペリジン 3.3 ml に溶解し、氷冷下、4-クロロスルホ安息香酸 2.21 g (10 mmol) を加え、30 分間攪拌し、更に室温で 30 分間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を 3 規定塩酸水溶液 30 ml に懸濁し、ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 2.33 g (9.13 mmol) 収率 91%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.04-1.11 (4H, m), 2.55-2.64 (4H, m), 7.34 (2H, d), 7.55 (2H, d)

工程 2

2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-エトキシカルボニル-2-[4-(ピロリジン-1-スルホニル)ベンゾイルアミノ]プロポキシ]フェニル]アクリル酸メチル トリフルオロ酢酸塩の合成

(1R) - 1 - ベンジロキシカルボニルメチル - 2 - (5 - シアノ - 2 - ヨードフェノキシ) エチルアンモニウム クロリド 1.50 g (3.17 mmol)、4 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) 安息香酸 891 mg (3.49 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 472 mg (3.49 mmol)、トリエチルアミン 0.97 ml (6.98 mmol) をジクロロメタン 31 ml に溶解し、氷冷下、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 669 mg (3.49 mmol) を加え、10 分間攪拌し、続いて室温で 17 時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてこのものをアセトニトリル 12 ml に溶解し、2 - アセトアミドアクリル酸メチル 1.36 g (9.51 mmol)、トリス (2 - メチルフェニル) ホスフィン 579 mg (1.90 mmol)、トリエチルアミン 1.33 ml (9.51 mmol)、ジメチルホルムアミド 0.5 ml を加えた。次いで、酢酸パラジウム 78 mg (0.32 mmol) を室温に加え、100℃で 1 時間攪拌し、更に酢酸パラジウム 35 mg (0.14 mmol) を加え 100℃で 3 時間攪拌した。再び 2 - アセトアミドアクリル酸メチル 700 mg (4.89 mmol)、トリス (2 - メチルフェニル) ホスフィン 250 mg (0.82 mmol)、トリエチルアミン 3 ml (21.5 mmol)、酢酸パラジウム 33 mg (0.13 mmol) を加え、100℃で更に 2.5 時間攪拌した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 30 : 1、v/v) で精製した後、エタノール 3 ml に溶解し、4 規定塩化水素のジオキサン溶液 30 ml を加え室温で 22 時間攪拌した。続いて、溶媒を留去し得られた残留物をエタノール 30 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 2.0 g (20.82 mmol) を加え、室温で 39 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% (v/v) 含有する水とアセトニトリル

の混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 486 mg (0.64 mmol) 収率 20%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.17 (3H, t), 1.61-1.68 (4H, m), 1.94 (3H, s), 2.81 (2H, d), 3.12-3.29 (4H, m), 4.08 (2H, q), 4.21 (1H, dd), 4.28 (1H, dd), 4.76 (1H, br s), 7.29 (2H, s), 7.44 (1H, dd), 7.53 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.90 (2H, d), 8.00 (2H, d), 8.86 (1H, d), 9.11 (2H, s), 9.33 (2H, s), 9.67 (1H, br s)

同時に2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-エトキシカルボニル-2-[4-(ピロリジン-1-スルホニル)ベンゾイルアミノ]プロポキシ]フェニル]アクリル酸エチル トリフルオロ酢酸塩も得られた。

収量 207 mg (0.27 mmol) 収率 8%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.15 (3H, t), 1.17 (3H, t), 1.61-1.68 (4H, m), 1.95 (3H, s), 2.82 (2H, d), 3.12-3.29 (4H, m), 4.08 (4H, q), 4.21 (1H, dd), 4.29 (1H, dd), 4.76 (1H, br s), 7.29 (2H, s), 7.43 (1H, dd), 7.51 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.90 (2H, d), 8.01 (2H, d), 8.87 (1H, d), 9.08 (2H, s), 9.33 (2H, s), 9.64 (1H, br s)

実施例195

(3R)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]-3-[4-(ピロリジン-1-スルホニル)ベンゾイルアミノ]ブタン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-エトキシカルボニル-2-[4-(ピロリジン-1-スルホニル)ベンゾイルアミノ]プロポキシ]フェニル]アクリル酸メチル

トリフルオロ酢酸塩 269 mg (0.35 mmol) を6規定塩酸 14 ml に溶

WO 98/31661

解し、70℃で4時間攪拌する。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1% (v/v) 含有する水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 146 mg (0.22 mmol) 収率 62%

MS (ESI, M/Z) 561 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.58-1.70 (4H, m), 2.71 (1H, dd), 2.75 (1H, dd), 3.12-3.20 (4H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 4.64-4.75 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.47 (1H, s), 7.90 (2H, d), 8.02 (2H, d), 8.33 (1H, d), 9.03 (2H, s), 9.27 (2H, s)

実施例 196 : N- [4- [1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ] フェニル] -N- [2- (3-アミノフェノキシ) エチル] スルファモイル酢酸
ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 1-tert-ブトキシカルボニル-4- (4-ニトロフェノキシ) ピペリジンの合成

4-ヒドロキシピペリジンをtert-ブチルジカルボネートを用いて常法により tert-ブトキシカルボニル化して得た 1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン 3.02 g (15.0 mmol)、4-ニトロフェノール 2.09 g (15.0 mmol)、トリフェニルホスフィン 4.72 g (18.0 mmol) をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液) 7.84 g (18.0 mmol) を室温に加え一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.74 g (8.5 mmol) 収率 57%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 1.75-1.86 (2H, m), 1.92-2.03 (2H, m), 3.36-3.43 (2H, m), 3.67-3.75 (2H, m), 4.58-4.64 (1H, m), 6.98 (2H, d), 8.20 (2H, d)

工程 2 1-tert-ブトキシカルボニル-4- (4-アミノフェノキシ) ピペリジンの合成

1-tert-ブトキシカルボニル-4- (4-ニトロフェノキシ) ピペリジン 2.74 g (8.5 mmol) をエタノール 20 ml に溶解し、10% パラジウム炭素 20 mg を加え、1 気圧の水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。吸引濾過によりパラジウム炭素を除き、濾液を一旦濃縮した後、ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 2.59 g (8.02 mmol) 収率 94%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.47 (9H, s), 1.63-1.75 (2H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 3.22-3.32 (2H, m), 3.68-3.78 (2H, m), 4.71-4.80 (1H, m), 6.63 (2H, d), 6.76 (2H, d)

工程3 3-(2-ブロモエトキシ)ベンゾニトリルの合成

2-ブロモエタノール0.71 ml (10.0 mmol)、3-シアノフェノール1.43 g (12.0 mmol)、トリフェニルホスフィン3.15 g (12.0 mmol)をテトラヒドロフラン100 mlに溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液)5.22 g (12.0 mmol)を室温で加え一晩撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.63 g (7.2 mmol) 収率 72%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.67 (2H, t), 4.32 (2H, t), 7.14-7.19 (2H, m), 7.28 (1H, d), 7.40 (1H, dd)

工程4 3-[2-[[4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]アミノ]エトキシ]ベンゾニトリルの合成

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-アミノフェノキシ)ピペリジン616 mg (1.91 mmol)、3-(2-ブロモエトキシ)ベンゾニトリル432 ml (1.91 mmol)、ヨウ化カリウム634 mg (3.82 mmol)をジメチルホルムアミド20 mlに溶解し、炭酸カリウム2.64 g (19.1 mmol)を加え室温で14時間撹拌した。溶媒を減圧留去した後、酢酸エチルを抽出溶媒と

WO 98/31661

し常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 334 mg (0.76 mmol) 収率 40%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.48 (9H, s), 1.63-1.78 (2H, m), 1.81-1.96 (2H, m), 3.22-3.32 (2H, m), 3.52 (2H, t), 3.66-3.76 (2H, t), 4.17 (2H, t), 4.23-4.31 (1H, m), 6.63 (2H, d), 6.82 (2H, d), 7.14 (1H, dd), 7.16 (1H, d), 7.26 (1H, dt), 7.38 (1H, dd)

工程5 スルホ酢酸エチルの合成

スルホ酢酸2.21 g (15.8 mmol) をエタノール30 ml に懸濁させ、80℃で5時間加熱還流した。溶媒を留去し表題化合物を得た。

収量 2.15 g (12.8 mmol) 収率 81%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.33 (3H, t), 4.07 (2H, s), 4.27 (2H, q)

工程6 クロロスルホン酢酸エチルの合成

スルホ酢酸エチル1.43 g (8.50 mmol) をオキシ塩化リン4.6 ml (51.02 mmol) に加え、100℃で5時間加熱還流した。溶媒を留去し表題化合物を得た。

収量 1.50 g (8.04 mmol) 収率 95%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.38 (3H, t), 4.38 (2H, q), 4.60 (2H, s)

工程7 N-[4-(1-tertブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]-N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]スルファモイル酢酸エ

チルの合成

3-[2-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]アミノ]エトキシ]ベンズニトリル 334 mg (0.76 mmol)、トリエチルアミン 2.79 ml (20 mmol) をジクロロメタン 10 ml とピリジン 10 ml の混合溶媒中に溶解し、氷冷下クロロスルホン酢酸エチル 1.50 g (8.04 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 299 mg (0.51 mmol) 収率 67%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.34 (3H, t), 1.47 (9H, s), 1.69-1.81 (2H, m), 1.87-1.99 (2H, m), 3.35 (2H, ddd), 3.69 (2H, ddd), 3.98 (2H, s), 4.06 (2H, t), 4.09 (2H, t), 4.30 (2H, q), 4.44-4.52 (1H, m), 6.92 (2H, d), 7.01 (1H, t), 7.06 (1H, ddd), 7.24 (1H, dt), 7.34 (1H, d), 7.39 (2H, d)

工程 8 N-[4-[1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]スルファモイル酢酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]-N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]スルファモイル酢酸エチル 299 mg (0.51 mmol) をエタノール 3 ml に溶解し、4 規定塩化水素のジオキサン溶液 10 ml を加え室温で 20 時間攪拌した。続いて、溶媒を留去し得られた残留物をエタノール 15 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 1.5 g (15.6 mmol) を加え、室温で 55 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた

残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的とするアミノ体のフラクションを凍結乾燥した。得られた固形物をエタノール15mlに溶解し、トリエチルアミン0.84ml(6.0mmol)、エチル アセトイミダート 塩酸塩370mg(3.0mmol)を順次加え、室温で18時間攪拌した。続いて、溶媒を留去して得られた残留物を6規定塩酸14mlに溶解し、40℃で5時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 144mg (0.19mmol) 収率 38%

MS (ESI, m/z) 518 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.70-1.85 (2H, m), 2.01-2.14 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.45-3.57 (2H, m), 3.69-3.83 (2H, m), 4.04 (4H, dd), 4.18 (2H, s), 4.72 (1H, br s), 7.05 (2H, d), 7.20 (1H, dd), 7.31 (1H, t), 7.35 (2H, d), 7.39 (1H, dd), 7.50 (1H, t), 8.62 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.22 (2H, s), 9.28 (2H, s)

実施例197: (3R)-3-(3-アミノフェニルカルバモイル)-3-(4-ジメチルカルバモイルベンゾイルアミノ)プロピオン酸ベンジル トリフルオロ酢酸塩の合成

N-tert-ブトキシカルボニル-D-アスパラギン酸-β-ベンジルエステル1.7

g (5.2 mmol)、3-アミノベンズアミジン 二塩酸塩1.2 g (5.7 mmol) をピリジン35 mlに溶解し、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩1.2 g (6.2 mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、続いて、4規定塩化水素のジオキサン溶液30 mlに溶解し、0℃で1時間、続いて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し得られた油状残渣をピリジン30 mlとジメチルホルムアミド30 mlの混合溶媒に溶解し、4-ジメチルカルバモイル安息香酸(実施例56の工程1の化合物)995 mg (5.2 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩1.2 g (6.2 mmol)を順次加え室温で18時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 642 mg (1.03 mmol) 収率 20%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.89 (3H, s), 2.94-3.02 (2H, m), 3.00 (3H, s), 5.05 (1H, dd), 5.13 (1H, d), 5.17 (1H, d), 7.28-7.38 (5H, m), 7.44 (1H, d), 7.51 (2H, d), 7.57 (1H, dd), 7.88 (1H, d), 7.93 (2H, d), 8.11 (1H, s), 8.99 (1H, d), 9.05 (2H, s), 9.32 (2H, s)

実施例198: (3R)-3-(3-アミノフェニルカルバモイル)-3-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンゾイルアミノ]プロピオン酸ベンジル トリフルオロ酢酸塩の合成

N-tert-ブトキシカルボニル-D-アスパラギン酸-β-ベンジルエステル1.7 g (5.2 mmol)、3-アミノベンズアミジン 二塩酸塩1.2 g (5.7 mmol)

1) をピリジン 35 ml に溶解し、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 1.2 g (6.2 mmol) を加え、室温で 17 時間攪拌した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、続いて、4 規定塩化水素のジオキサン溶液 30 ml に溶解し、0℃で 1 時間、続いて室温で 3 時間攪拌した。溶媒を留去し得られた油状残渣をピリジン 30 ml とジメチルホルムアミド 30 ml の混合溶媒に溶解し、4-(ピロリジン-1-カルボニル)安息香酸(実施例●●●-1) 1.13 g (5.2 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 1.2 g (6.2 mmol) を順次加え室温で 18 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 109 mg (0.17 mmol) 収率 3%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.79-1.97 (4H, m), 2.94-3.02 (2H, m), 3.34-3.39 (2H, m), 3.44-3.52 (2H, m), 5.07 (1H, dd), 5.18 (2H, s), 7.29-7.38 (7H, m), 7.44 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.87 (1H, d), 8.00 (2H, d), 8.11 (1H, s), 9.03 (2H, s), 9.08 (1H, d), 9.32 (2H, s)

実施例 199: (3R)-3-(3-アミノフェニルカルバモイル)-3-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

(3R)-3-(3-アミノフェニルカルバモイル)-3-(4-ジメチルカル

ルバモイルベンゾイルアミノ) プロピオン酸ベンジル トリフルオロ酢酸塩 10
1 mg (0.16 mmol) を濃塩酸 4 ml に溶解し、40℃で5時間攪拌した。
溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填
剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含
有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクショ
ンを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 41 mg (0.08 mmol) 収率 47%

MS (ESI, m/z) 426 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.89 (3H, s), 2.98 (1H, dd), 3.00 (3H, s), 3.27 (1H,
dd), 4.86 (1H, ddd), 7.54 (2H, d), 7.67 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 7.80
(1H, dd), 7.87 (1H, dd), 7.93 (2H, d), 9.16 (2H, s), 9.47 (2H, s), 9.49
(1H, d)

実施例 200: (3R)-3-(4-カルボキシベンゾイルアミノ)-4-(3-
アミジノフェノキシ)ブタン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成 (実施例 119 の
副生成物)

(3R)-3-(4-アミジノベンゾイルアミノ)-4-(3-アミジノフェノ
キシ)ブタン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩 466 mg (0.73 mmol) を
濃塩酸 10 ml に溶解し 40℃で6時間攪拌した。塩化水素を留去し得られた残
留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロ
マトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する (v/v) 水とアセ
トニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することによ
り表題化合物を得た。

収量 17 mg (0.034 mmol) 収率 5%

MS (ESI, m/z) 386 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.75 (2H, d), 4.12 (1H, dd), 4.24 (1H, dd), 4.62-4.77 (1H, m), 7.32-7.42 (3H, m), 7.54 (1H, dd), 7.93 (2H, d), 8.02 (2H, d), 9.17 (2H, s), 9.28 (2H, s)

実施例 201 3-[4-アミノ-2-[2-[4-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]ベンゾイルアミノ]エトキシ]フェニル]-2-オキソプロピオン酸 二トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 4-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]安息香酸 塩酸塩 の合成

4-(ジエトキシホスホリルメチル)安息香酸メチル(実施例42, 工程1の化合物) 4.80 g (16.8 mmol) をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解させ、氷冷下、水素化ナトリウム 620 mg (15.5 mmol) を加え、30分攪拌後室温に戻して30分攪拌した。ピリジン-4-アルデヒド 1.38 g (12.9 mmol) を加え20時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をメタノール 30 ml に溶解させ10%パラジウム-炭素 300 mg を加え水素存在下20時間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を留去して得られた残留物を濃塩酸 30 ml に溶解させ40℃で一晩攪拌した。溶媒を留去することにより表題化合物の粗製物を得た。

収量 2.7 g (0.008 mmol) 収率 92%

工程 2 2-アセトアミド-3-[4-シアノ-2-[2-[4-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]ベンゾイルアミノ]エトキシ]フェニル]アクリル酸メチル トリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセトアミド-3-[4-シアノ-2-(2-アミノエトキシ)フェニル]

アクリル酸メチル 塩酸塩 1.5 g (4.41 mmol) をジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、トリエチルアミン 1.84 ml (13.2 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 655 mg (4.85 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 930 mg (4.85 mmol)、4-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]安息香酸 塩酸塩 1.10 g (4.85 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 800 mg (1.56 mmol) 収率 35%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.96 (3H, s), 2.82-2.98 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.78 (2H, dt), 4.30 (2H, t), 7.02 (2H, dd), 7.10 (2H, d), 7.17 (2H, d), 7.32 (1H, d), 7.42 (2H, br), 7.63 (2H, d), 8.42 (2H, d)

工程3 3-[4-アミノ-2-[2-[4-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]ベンゾイルアミノ]エトキシ]フェニル]-2-オキソプロピオン酸

二トリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセトアミド-3-[4-シアノ-2-[2-[4-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]ベンゾイルアミノ]エトキシ]フェニル]アクリル酸メチルトリフルオロ酢酸塩 800 mg (1.56 mmol) をエタノール 1 ml、4 規定塩化水素を含むジオキサン溶液 5 ml に溶解し三晩攪拌した。溶媒を留去後、エタノール 5 ml に溶解させ、炭酸アンモニウム 443 mg を加え一晩攪拌した。溶媒を留去後、濃塩酸 20 ml に溶解させ、40℃で3時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする

WO 98/31661

逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する
(v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍
結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 70 mg (0.10 mmol) 収率 13%

MS (ESI, m/z) 475(MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.90-3.29 (4H, m), 3.69 (2H, dt), 4.25 (2H, s, keto
form), 4.27 (2H, t), 6.82 (1H, s, enol form), 7.33 (2H, d), 7.37-7.49 (2
H, m), 7.66 (2H, d), 7.78 (2H, d), 8.33 (1H, d), 8.67 (2H, d), 8.71 (1H, t
) , 9.08 (2H, br), 9.27 (2H, br)

実施例 202 : 2-(2R)-(4-アミノベンゾイルアミノ)-5-(3-
アミノフェノキシ)ペンタン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩

工程 1 2-(2R)ミトブトキシカルボニルアミノ-5-ヒドロキシーペン
タン酸ベンジルの合成

N-ミトブトキシカルボニル-D-グルタミン酸- α -ベンジルエステル 5 g
(15 mmol)、トリエチルアミン 2.1 g (15 mmol) をテトラヒドロフ
ラン 75 ml に溶解し、氷冷下クロロギ酸エチル 1.43 ml (15 mmol) を
加え 20 分間攪拌した。生じた析出物を吸引濾過により除去し、濾液に氷 5 g、
水酸化ホウ素ナトリウム 0.57 g (15 mmol) を氷冷下加え、1.5 時間攪拌
した。ここに 1 規定塩酸を 30 ml 加え室温で更に 1 時間攪拌した。酢酸エチル
を抽出溶媒とし常法に従って処理し溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲル
クロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.67 g (5.2 mmol) 収率 35%

H-NMR (CDCl₃) δ 1.40 (9H, s), 1.60-2.10 (4H, m), 3.60 (2H, t), 4.40
(1H, m), 5.20 (3H, m), 7.40 (5H, m).

工程2 2-(2R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(3-シアノフェノキシ)ペンタン酸ベンジルエステルの合成

2-(2R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ヒドロキシーペンタン酸ベンジル6.77 g (21 mmol) をテトラヒドロフラン105 ml に溶解し、3-シアノフェノール2.74 g (23 mmol)、トリフェニルホスフィン6.6 g (25 mmol)、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液)10 g (23 mmol) を加え室温で一時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を酢酸エチルを抽出溶媒として常法に従って処理し、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 4.79 g (11.3 mmol) 収率 54%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.42 (9H, s), 1.70-2.10 (4H, m), 3.95 (2H, t), 4.40 (1H, m), 5.10 (1H, br), 5.20 (2H, m), 7.06-7.10 (2H, m), 7.23 (1H, d), 7.35 (5H, m)

工程3 2-(2R)-(4-アミジノベンゾイルアミノ)-5-(3-アミジノフェノキシ)ペンタン酸エチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

2-(2R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(3-シアノフェノキシ)ペンタン酸ベンジルエステル4.79 g (11.3 mmol) を4N 塩化水素を含むジオキサン溶液48 ml に溶解し、室温中2時間攪拌した。溶媒を留去し得られた脱tert-ブトキシカルボニル体をジクロロメタン57 ml 中攪拌し、4-シアノ安息香酸1.6 g (11.3 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(含水)1.68 g (12.4 mmol)、トリエチルアミン3.5 ml (24.8 mmol) を加えた。氷冷下1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジミド塩酸塩2.4 g (12.4 mmol) を加え一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒

とし常法に従って処理して縮合体の粗生成物を得た。この粗生成物にジオキサン 5 ml、塩化水素を 30%含有する (W/V) エタノール 4 ml、4 N 塩化水素を含むジオキサン溶液 40 ml を加え一晩攪拌した。溶媒を留去したのち、アンモニアを 10%含有する (w/v) エタノール溶液 50 ml 中、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物 25%をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1%含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 187 mg (0.29 mmol) 収率 18.2%

MS (ESI, m/z) 426 (MH⁺), 424 (MH⁻).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.20 (3H, t), 1.80-2.10 (4H, m), 4.10-4.20 (4H, m), 4.50 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.40 (2H, m), 7.55 (1H, t) 7.95 (2H, d), 8.05 (2H, d), 9.10 (1H, d), 9.20 (2H, br), 9.30 (2H, br), 9.38 (2H, br), 9.45 (2H, br).

実施例 203: 2-(2R)-(4-アミノベンゾイルアミノ)-5-(3-アミノフェノキシ)ペンタン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩

工程 1 2-(2R)-(4-アミノベンゾイルアミノ)-5-(3-アミノフェノキシ)ペンタン酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

2-(2S)-(4-アミノベンゾイルアミノ)-5-(3-アミノフェノキシ)ペンタン酸エチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩 1.9 g (4.46 mmol) を濃塩酸中、40℃で 4 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1%含有する (v/v) 水とアセトニ

トリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 347 mg (0.55 mmol) 収率 20%

MS (ESI, m/z) 398(MH⁺), 396(MH⁻).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.80-2.10 (4H, m), 4.13 (2H, t), 4.50 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.52 (1H, t), 7.95 (2H, d), 8.10 (2H, d), 9.00 (1H, d), 9.20 (2H, br), 9.38 (2H, br), 9.40 (2H, br), 9.52 (2H, br).

実施例 204: 4-(3-アミノフェノキシ)-3-[[1-(ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボニル]アミノ]ブチル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 1-(ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸クロライドの合成

1-(ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩 7 g (34 mmol) をジクロロメタン 340 ml 中攪拌し、ジメチルホルムアミド 1 ml、二塩化オキサリル 10.4 ml (109 mmol) 加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去したのち、真空ポンプで 1 時間乾燥させ、表題化合物を得た。
収量 7.9 g (35 mmol)

工程 2 4-(3-シアノフェノキシ)-3-[[1-(ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボニル]アミノ]ブチル酸ベンジルエステルの合成

1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸クロライド 3.7 g (16.5 mmol)、(3R)-3-アミノ-4-(3-シアノフェノキシ)ブ

チル酸ベンジルエステル 塩酸塩 4 g (12 mmol) をジクロロメタン 60 ml 中攪拌し、トリエチルアミン 5.95 ml (42.7 mmol)、ジメチルホルムアミド 1 ml、4-ジメチルアミノピリジン 50 mg を加え一晩攪拌した。反応液をジクロロメタンで抽出し、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1 % 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出した。目的物のフラクションの溶媒を留去し、1 N 水酸化ナトリウムを加え、ジクロロメタンを抽出溶媒として常法に従って処理し、表題化合物を得た。

収量 1.58 g (3.17 mmol) 収率 19 %

工程 3 4-(3-アミノフェノキシ)-3-[[1-(ピリジン-4-イル)-
-ピペリジン-4-カルボニル]アミノ]ブチル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合
成

4-(3-シアノフェノキシ)-3-[[1-(ピリジン-4-イル)-
ピペリジン-4-カルボニル]アミノ]ブチル酸ベンジルエステル 1.58 g (3.17
mmol) とエタノール 1.6 ml を 4 N 塩化水素を含むジオキサン溶液 16 ml
中、一晩攪拌した。溶媒を留去し、エタノール溶液 10 ml と炭酸アンモニウ
ム 0.5 g を加え一晩攪拌し、溶媒を留去した。得られた残留物を濃塩酸 3 ml 中、
40 °C で 4 時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をオクタドデシル基化
学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、ト
リフルオロ酢酸を 0.1 % 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶
出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 594 mg (0.91 mmol) 収率 29 %

MS (ESI, m/z) 426 (MH⁺)

WO 98/31661

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.50-1.61 (2H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.50-2.85 (3H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 4.40 (1H, m), 7.20 (2H, d), 7.30 (1H, d), 7.41 (1H, s), 7.42 (1H, d), 7.53 (1H, t), 8.17 (1H, d), 8.22 (2H, d), 9.29 (2H, br), 9.38 (2H, br).

実施例 205 : 3-[4-アミノ-2-[2-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンゾイルアミノ]エトキシ]フェニル]-2-オキソプロピオン

酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 2-アセトアミド-3-[4-シアノ-2-[2-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンゾイルアミノ]エトキシ]フェニル]アクリル酸メチルの合成

2-アセトアミド-3-[4-シアノ-2-(2-アミノエトキシ)フェニル]アクリル酸メチル 塩酸塩 2.5 g (7.4 mmol) をジメチルホルムアルデヒドに溶解し、4-(ピロリジン-1-カルボニル)安息香酸 1.56 g (8.1 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.1 g (8.1 mmol)、トリエチルアミン 1.53 ml、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 1.55 g (8.1 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を、酢酸エチルを抽出溶媒として常法に従って処理し、溶媒を留去して得られた残留物をヘキサンで洗浄、乾燥し表題化合物を得た。

収量 1.80 g (3.68 mmol) 収率 50%

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.78-1.90 (4H, m), 1.95 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.65 (3H, s), 3.70 (2H, dt), 4.30 (2H, t), 7.20 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.55-7.70 (4H, m), 7.85 (2H, d), 8.75 (1H, t), 9.65 (1H, s).

工程 2 3-[4-アミノ-2-[2-[4-(ピロリジン-1-カルボニル

ベンゾイルアミノ] エトキシ] フェニル] -2-オキソ-プロピオン酸 トリフル
 オロ酢酸塩の合成

2-アセトアミド-3-[4-シアノ-2-[2-[4-(ピロリジン-1-カル
 ボニル) ベンゾイルアミノ] エトキシ] フェニル] アクリル酸メチル 1.80 g
 (3.68 mmol) とエタノール 1 ml を 4 N 塩化水素を含むジオキサン 20 ml
 中、二晩攪拌した。溶媒を留去した後、エタノール 20 ml と炭酸アンモニウ
 ム 1.0 g を加え一晩攪拌した。溶媒を留去した後、6 規定塩酸 20 ml を加え、
 80 °C で 1.5 時間加熱環流した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシ
 ル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付
 し、トリフルオロ酢酸を 0.1 % 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶
 媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。
 収量 345 mg (0.59 mmol) 収率 16 %

MS (ESI, m/z) 467 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.75-1.95 (4H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.72 (2H, dt), 4
 30 (2H, t), 4.25 (2H, s, ケト体), 6.81 (1H, s, エノール体), 7.35-7.50 (2H, m), 7.60 (2H, d), 7.89 (2H, d), 8.33 (1H, d), 8.85 (1H, br), 9.01 (2
 H, br), 9.27 (2H, br), 9.80 (1H, br, エノール体)

実施例 206 : 3-[4-アミジノ-2-[2-[1-(ピリジン-4-イ
 ル) ピペリジン-4-カルボニル] アミノ] エトキシ] フェニル] -2-オキソ
 -プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 2-アセトアミド-3-[4-シアノ-2-[2-[1-(ピリジン
 -4-イル) ピペリジン-4-カルボニル] アミノ] エトキシ] フェニル] アク
 リル酸メチル トリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセトアミド-3-[4-シアノ-2-(2-アミノエトキシ)フェニル]
 アクリル酸メチル 塩酸塩1.0 g (2.94 mmol)、1-(ピリジン-4-イ
 ル) ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩0.79 g (3.24 mmol)、トリエ
 チルアミン1.64 mlをジメチルホルムアミド中攪拌し、そこへ氷冷下プロモト
 リピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファート1.51 g (3.24 mm
 ol)を加えた後、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をオ
 クタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラ
 フィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリ
 ルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化
 合物を得た。

収量 360 mg (0.73 mmol) 収率 25%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.50-1.70 (2H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 1.95 (3H, s),
 2.50 (1H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.42 (2H, dt), 3.65 (3H, s), 4.10-4.22
 (4H, m), 7.15-7.21 (3H, m), 7.44 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d),
 8.09 (1H, t), 8.21 (2H, d), 9.65 (1H, s)

工程2 3-[4-アミジノ-2-[2-[1-(ピリジン-4-イル) ピペ
 リジン-4-カルボニル] アミノ] エトキシ] フェニル]-2-オキソ-プロピ
 オン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセトアミド-3-[4-シアノ-2-[2-[1-(ピリジン-4-
 イル) ピペリジン-4-カルボニル] アミノ] エトキシ] フェニル] アクリル酸
 メチル トリフルオロ酢酸塩 360 mg (0.73 mmol) とエタノール0.5
 mlを4N 塩化水素を含むジオキサン溶液10 ml中、二晩攪拌した。溶媒を
 留去し、エタノール5 mlと炭酸アンモニウム0.21 gを加え室温で一晩攪拌し
 た。溶媒を留去して得られた残留物に6規定塩酸10 mlを加え、80℃で1.5

時間加熱環流した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 205 mg (0.30 mmol) 収率 41%

MS (ESI, m/z) 454 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.50-1.70 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.60 (1H, m), 3.18-3.30 (2H, m), 3.43-3.60 (2H, m), 4.10-4.30 (4H, m), 6.80 (1H, s, エノール体), 7.18 (2H, d), 7.35-7.48 (2H, m), 8.22 (2H, d), 8.34 (1H, d) 9.15 (2H, br), 9.30 (2H, br), 9.80 (1H, br, エノール体)。

実施例 207 : N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(4-メトキシベンゾイル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 4-(4-メトキシベンゾイル)安息香酸メチルの合成

塩化アルミニウム 2.1 g (16 mmol)、テレフタル酸モノメチルエステルクロライド 2.4 g (12 mmol) をジクロロメタン 15 ml 中、氷冷下撹拌し、そこへアニソール 1.0 g (9.3 mmol) を加えた。二時間後、室温に昇温し一晩撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒として常法に従って処理し、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 610 mg (2.3 mmol) 収率 25%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.90 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.89 (2H, d), 7.79 (2H, d), 7.81 (2H, d), 8.14 (2H, d)

工程2 4-(4-メトキシベンゾイル)安息香酸の合成

4-(4-メトキシベンゾイル)安息香酸メチル 610 mg (2.3 mmol) をエタノール 40 ml 中搅拌し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 6 ml 加え、三日間搅拌した。反応液を留去した後、1 N 塩酸を加え、酢酸エチルを抽出溶媒として常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 313 mg (1.22 mmol) 収率 53%

H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.88 (3H, s), 7.11 (2H, d), 7.78 (2H, d), 7.78 (2H, d), 8.09 (2H, d).

工程3 N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-(4-メトキシベンゾイル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

4-(4-メトキシベンゾイル)安息香酸 150 mg (0.59 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル 塩酸塩 128 mg (0.64 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 87 mg (0.64 mmol)、トリエチルアミン 0.1 ml、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 123 mg (0.64 mmol) をジクロロメタン中で一晩搅拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒として常法に従って処理した。得られた縮合体の粗生成物を 4 N 塩化水素を含むジオキサン 10 ml 中、エタノール 1 ml を加え二晩搅拌した。溶媒を留去し、炭酸アンモニウム 0.2 g、エタノール 10 ml を加え、一晩搅拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 103 mg (0.19 mmol) 収率 32%

MS (ESI, m/z) 418 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.70 (2H, dt), 3.85 (3H, s), 4.25 (2H, t), 7.10 (2H,

d), 7.30-7.43 (3H, m), 7.54 (1H, t), 7.76 (2H, d), 7.76 (2H, d), 8.01 (2H, d), 8.95 (1H, t), 9.10 (2H, br), 9.30 (2H, br).

実施例208: (2S)-2-(4-ジメチルカルバモイルベンゾイルアミノ)-4-(3-アミノフェノキシ)ブチル酸エチル トリフルオロ酢酸塩の合成

(2S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-シアノフェノキシ)ブチル酸ベンジル (実施例91の工程1の化合物)、4-ジメチルカルバモイル安息香酸を原料として実施例91の工程2と同様にして得た(2S)-2-(4-ジメチルカルバモイルベンゾイルアミノ)-4-(3-シアノフェノキシ)ブチル酸ベンジルを実施例1の工程6と同様に処理して表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 441 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.20 (3H, t), 2.25 (2H, m), 2.83 (3H, s), 3.00 (3H, s), 4.10-4.30 (4H, m), 4.70 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.50 (2H, d), 7.51 (1H, t), 7.92 (2H, d), 8.92 (1H, d), 9.05 (2H, br), 9.30 (2H, br).

実施例209: (2S)-2-(4-アミノベンゾイルアミノ)-4-(3-アミノフェノキシ)ブチル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(2S)-2-(4-シアノベンゾイルアミノ)-4-(3-シアノフェノキシ)ブチル酸ベンジル (実施例91の工程2の化合物) を実施例1の工程6と同様に処理して表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 412 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.20 (3H, t), 2.22-2.40 (2H, m), 4.10-4.30 (4H, m), 4.70 (1H, m), 7.31 (1H, d), 7.37 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.53 (1H, t),

7.92 (2H, d), 8.07 (2H, d), 9.12 (1H, d), 9.20 (2H, br), 9.28 (2H, br),
9.33 (2H, br), 9.43 (2H, br).

実施例 210 : (2S) - 2 - (4 - カルバモイルベンゾイルアミノ) - 4 -
(3 - アミジノフェノキシ) ブチル酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

実施例91の工程3の副生成物として表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 385 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.20-2.40 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.65 (1H, m), 7.26-
7.40 (3H, m), 7.51 (1H, br), 7.52 (1H, t), 7.95 (4H, s), 8.10 (1H, br),
8.87 (1H, d), 9.06 (2H, br), 9.29 (2H, br).

実施例 211 : 4 - (3 - アミジノフェノキシ) - 3 - (3R) - [4 - (ピロ
リジン-1 - カルボニル) ベンゾイルアミノ] ブチル酸 トリフルオロ酢酸塩の
合成

工程1 4 - (1 - ピロリジルカルボニル) 安息香酸の合成

テレフタル酸モノメチルエステル クロリド 29.0 g (0.146 mol)、ピ
ロリジン 14.2 g (200 mmol)、トリエチルアミン 21.0 g (208 mm
ol) をジクロロメタン 350 ml 中で反応させ、常法により処理し 4 - (1 -
ピロリジルカルボニル) 安息香酸 メチルエステルを得た。このエステル体
29.0 g を水酸化ナトリウム 12.0 g と水 70 ml、メタノール 70 ml、テト
ラヒドロフラン 70 ml の混合溶媒中で加水分解し、反応終了後溶媒を留去した。
1N 塩酸を加えジクロロメタンを抽出溶媒として常法に従って処理し、表題化
合物を得た。

収量 23.7 g (108 mmol)

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.75-1.90 (4H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 7.62 (2H, d), 7.99 (2H, d), 13.14 (1H, br)

工程2 4-(3-シアノフェノキシ)-3-(3R)-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンゾイルアミノ]ブチル酸 ベンジルエステルの合成

(3R)-3-アミノ-4-(3-シアノフェノキシ)ブチル酸 ベンジルエステル塩酸塩(実施例52の工程2の化合物) 1.8 g (5.2 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(含水) 703 mg (5.2 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 997 mg (5.2 mmol)、トリエチルアミン 526 mg (5.2 mmol)、4-(1-ピロリジンカルボニル)安息香酸 1.14 g (5.2 mmol) をジクロロメタン中一晩攪拌した。反応液を1N 塩酸、1N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表題化合物を得た。

収量 1.82 g (3.56 mmol) 収率 69%

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.85-2.05 (4H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.35 (2H, t), 3.65 (2H, t), 4.10-4.25 (2H, m), 4.85 (1H, m), 5.20 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.12 (1H, d), 7.24-7.40 (7H, m), 7.54 (2H, d), 7.76 (2H, d)

工程3 4-(3-アミノフェノキシ)-3-(3R)-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンゾイルアミノ]ブチル酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

4-(3-シアノフェノキシ)-3-(3R)-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンゾイルアミノ]ブチル酸 ベンジルエステル 1.82 g (3.56 mmol) とエタノール 3 ml を4N塩化水素を含有するジオキサン中、2日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物にエタノール 20 ml、炭酸アンモニウム

ム（アンモニアとして純度 30 %）1.0 g を加えて一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物に濃塩酸 20 ml を加え 40 °C で一晩攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填材とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1 % 含有する（v/v）水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥し、表題化合物を得た。

収量 913 mg (1.65 mmol) 収率 46 %

MS (ESI, m/z) 439(MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.70–1.90 (4H, m), 2.75 (2H, d), 3.35 (2H, t), 3.50 (2H, t), 4.05–4.30 (2H, m), 4.70 (1H, m), 7.32–7.43 (3H, m), 7.54 (1H, t), 7.60 (2H, d), 7.88 (2H, d), 8.64 (1H, d), 9.10 (2H, br), 9.28 (2H, br)

実施例 212 : 4-(3-アミノフェノキシ)-3-(3R)-(4-ジメチルカルバモイル-ベンゾイルアミノ)ブチル酸 エチルエステル トリフルオロ酢酸塩の合成

4-(3-シアノフェノキシ)-3-(3R)-3-(4-ジメチルカルバモイル-ベンゾイルアミノ)ブチル酸 ベンジルエステル（実施例 56 の工程 2 の化合物）1.87 g (3.98 mmol)、エタノール 3 ml を 4 N 塩化水素を含有するジオキサン中 2 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物にエタノール 20 ml、炭酸アンモニウム（アンモニアとして純度 30 %）1.1 g を加えて一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を逆相高速液体クロマトグラフィーにて、実施例 211 の工程 3 の精製と同様にして表題化合物を得た。

収量 895 mg (1.61 mmol) 収率 41 %

WO 98/31661

MS (ESI, m/z) 441(MH⁺)

¹H-NMR (DMSO -d₆) δ : 1.15 (3H, t), 2.80 (2H, d), 2.90 (3H, s), 3.00 (3H, s), 4.10 (2H, q), 4.00-4.25 (2H, m), 4.70 (1H, m), 7.30-7.40 (3H, m), 7.50 (2H, d), 7.54 (1H, t), 7.87 (2H, d), 8.65 (1H, d), 9.04 (2H, br), 9.27 (2H, br)

実施例 213 : 3-[4-アミノ-2-[2-[4-(N, N-ジメチルアミノ)ベンゾイルアミノ]エトキシ]フェニル]-2-オキソプロピオン酸
ニトリフルオロ酢酸塩

工程 1 [2-(5-シアノ-2-ヨードフェノキシ)エチル]カルバミン酸
t-ブチルエステルの合成

3-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾニトリル(実施例 79 の工程 2 の化合物)、
t-ブチル(2-クロロエチル)カルバマート(なお、t-ブチル(2-クロロ
エチル)カルバマートは2-クロロエチルアミン塩酸塩を用いて実施例 1 工程 1
と同様にして得た。)を出発原料とし、実施例 1 の工程 2 と同様にして表題化合
物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 3.62 (2H, dt), 4.10 (2H, t), 5.05 (1H, br), 6.96-7.06 (2H, m), 7.90 (1H, d)

工程 2 2-アセタミド-3-[2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノ-エ
トキシ)-4-シアノフェニル]アクリル酸 メチルエステルの合成

[2-(5-シアノ-2-ヨードフェノキシ)エチル]カルバミン酸 t-ブ
チルエステル 15.3 g (39.5 mmol)、2-アセタミドアクリル酸メチルエ
ステル 9.05 g (63.2 mmol)、トリエチルアミン 11 ml (79 mmol)、

酢酸パラジウム (II) 1.3 g、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン 7.30 g (24.0 mmol) をアセトニトリル 150 ml 中一晩攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製して得た粗生成物をヘキサン、ヘキサン-酢酸エチルの混合溶媒で洗浄した後、真空乾燥し表題化合物を得た。

収量 10.23 g (25.4 mmol) 収率 64%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO -d₆) δ : 1.38 (9H, s), 1.95 (3H, s), 3.35 (2H, dt), 3.70 (3H, s), 4.10 (2H, t), 7.03 (1H, t), 7.20 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.68 (1H, d), 9.65 (1H, s)

工程3 2-アセタミド-3-[2-(2-アミノエトキシ)-4-シアノフェニル] アクリル酸 メチルエステル 塩酸塩の合成

2-アセタミド-3-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エトキシ)-4-シアノフェニル] アクリル酸 メチルエステル 7.75 g (19.2 mmol) ヘジオキサン 30 ml を加えて攪拌し、そこへ 4 N 塩化水素を含有するジオキサン 80 ml を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルに懸濁させて濾取することにより表題化合物を得た。

収量 4.38 g (12.9 mmol) 収率 67%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO -d₆) δ : 1.95 (3H, s), 3.25 (2H, dt), 3.70 (3H, s), 4.30 (2H, t), 7.28 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.70 (1H, d), 8.20 (3H, br), 9.75 (1H, s)

工程4 4-(N, N-ジメチルアミノ) 安息香酸 塩酸塩の合成

4-(N, N-ジメチルアミノ) 安息香酸 エチルエステル (実施例7の工程1の化合物) を 6 N 塩酸で6時間加熱環流した後、溶媒を留去し表題化合物

を得た。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.95 (3H, s), 3.25 (3H, s), 7.75 (2H, d), 8.15 (2H, d), 9.25 (1H, br), 9.50 (1H, br)

工程5 2-アセタミド-3-[4-シアノ-2-[2-[4-(N, N-ジメチルアミジノ)ベンゾイルアミノ]エトキシ]フェニル]アクリル酸 メチルエステル トリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセタミド-3-[2-(2-アミノエトキシ)-4-シアノフェニル]アクリル酸 メチルエステル 塩酸塩 3.54 g (10.4 mmol)、4-(N, N-ジメチルアミジノ)安息香酸 塩酸塩 2.62 g (11.5 mmol)、ジソプロピルエチルアミン 3.5 ml (19.6 mmol)、プロモトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファート 6.19 g (13.3 mmol) をジメチルホルムアミド中室温で一晩攪拌した。ジメチルホルムアミドを減圧留去し、酢酸エチルで抽出後、1N 水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残留物を逆相高速液体クロマトグラフィーにて、実施例211の工程3の精製と同様にして表題化合物を得た。

収量 1.0 g (1.73 mmol) 収率 17%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.95 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.70 (2H, dt), 4.30 (2H, t), 7.21 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.62 - 7.74 (4H, m), 8.03 (2H, d), 8.88 (1H, t), 8.96 (1H, s), 9.35 (1H, s), 9.67 (1H, s)

工程6 3-[4-アミジノ-2-[2-[4-(N, N-ジメチルアミジノ)ベンゾイルアミノ]エトキシ]フェニル]-2-オキソプロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセタミド-3-[4-シアノ-2-[2-[4-(N, N-ジメチルア

ミジノ) ベンゾイルアミノ] エトキシ] フェニル] アクリル酸 メチルエステル
 トリフルオロ酢酸塩 1.0 g (1.73 mmol)、エタノール 1.0 ml を 4 N
 塩化水素を含むジオキサン 20 ml 中で室温、2 日間攪拌した。溶媒を留去して
 得られた残留物にエタノール 20 ml、炭酸アンモニウム 510 mg を加え、室
 温で 9 時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物に 6 N 塩酸 30 ml を加え
 80 °C で 1.5 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を逆相高速液体クロ
 マトグラフィーにて、実施例 211 の工程 3 の精製と同様にして表題化合物を得
 た。

収量 397 mg (0.59 mmol) 収率 34%

MS (ESI, m/z) 440 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.95 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.75 (2H, dt), 4.35
 (2H, t), 4.20 (2H, s; keto form), 6.80 (1H, s, enol form), 7.38–7.48 (
 2H, m), 7.69 (2H, d), 8.04 (2H, d), 8.33 (1H, d), 8.95–9.40 (7H, m), 9.
 80 (1H, br, enol form)

実施例 214: N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-4-[(4,
 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]ベンズアミド ニトリ
 フルオロ酢酸塩の合成

工程 1 イミダゾリン-2-スルホン酸の合成

2-イミダゾリンチオン 3.32 g (32.5 mmol)、ナトリウムモリブダー
 ト 2 水和物 250 mg (1.03 mmol)、塩化ナトリウム 750 mg を水
 15 ml 中、氷冷下攪拌し、そこへ内温が 4 °C よりあがらないように 30% 過酸
 化水素水 25 ml をゆっくり滴下した。滴下終了後 2 時間氷冷下攪拌した後、反
 応液を濾過して沈殿物を濾取し、冷水で洗浄後真空乾燥し、表題化合物を得た。

収量 1.47 g (9.81 mmol) 収率 30%

^1H -NMR (DMSO -d₆) δ : 3.85 (4H, s), 10.35 (1H, br)

工程2 4-[(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) アミノ]

安息香酸 エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-アミノ安息香酸 エチル 991 mg (6.0 mmol)、イミダゾリン-2-スルホン酸 1.0 g (6.66 mmol)、トリエチルアミン 1.35 g (13.3 mmol) をアセトニトリル 30 ml 中で一晩加熱環流した。溶媒を留去して得られる残留物を酢酸エチルで抽出し、1N 水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥溶媒を留去した。得られた残留物を逆相高速液体クロマトグラフィーにて、実施例 211 の工程 3 の精製と同様にして表題化合物を得た。

収量 86 mg (0.25 mmol) 収率 4%

^1H -NMR (CD₃OD) δ : 1.40 (3H, t), 3.80 (4H, s), 4.38 (2H, q), 7.38 (2H, d), 8.10 (2H, d)

工程3 N-[2-(3-シアノフェノキシ) エチル]-4-[(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) アミノ] ベンズアミド トリフルオロ酢酸の合成

4-[(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) アミノ] 安息香酸 エチルエステル トリフルオロ酢酸塩 80 mg (0.23 mmol) を 6N 塩酸 10 ml 中 5 時間加熱環流し、溶媒を留去して 4-[(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) アミノ] 安息香酸 塩酸塩を得た。

4-[(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) アミノ] 安息香酸 塩酸塩 ^1H -NMR (DMSO -d₆) δ : 3.70 (4H, s), 7.40 (2H, d), 8.00 (2H,

d), 8.60 (2H, s)

得られたカルボン酸塩酸塩全量に、ジメチルホルムアミド 2 ml、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル 塩酸塩 (実施例 1 の工程 3 の化合物 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) δ 3.20 (2H, t), 4.25 (2H, t), 7.34 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.47 (1H, s), 7.54 (1H, t), 8.09 (3H, br)) 50 mg (0.25 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (含水) 34 mg (0.25 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 48 mg (0.25 mmol)、トリエチルアミン 25 mg (0.25 mmol) を加えて室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残留物を逆相高速液体クロマトグラフィーにて、実施例 211 の工程 3 の精製と同様にして表題化合物を得た。

収量 67 mg (0.14 mmol) 収率 61%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) δ : 3.65 (2H, dt), 3.70 (4H, s), 4.20 (2H, t), 7.30 - 7.52 (6H, m), 7.95 (2H, d), 8.50 (2H, s), 8.75 (1H, t)

工程 4 N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-4-[(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-4-[(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩 66 mg (0.14 mmol) とエタノール 0.5 ml を 4N 塩化水素を含むジオキサン 10 ml 中で 3 日間攪拌した。溶媒を留去しエタノール 10 ml、炭酸アンモニウム 45 mg を加え二日間攪拌し溶媒を留去した。残留物を逆相高速液体

クロマトグラフィーにて、実施例 2 1 1 の工程 3 の精製と同様にして表題化合物を得た。

収量 58 mg (0.10 mmol) 収率 71%

MS (ESI, m/z) 367(MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.70 (2H, dt), 3.70 (4H, s), 4.20 (2H, t), 7.30-7.42 (5H, m), 7.54 (1H, t), 7.95 (2H, d), 8.60 (2H, s), 8.80 (1H, t), 9.19 (2H, br), 9.30 (2H, br), 10.90 (1H, s)

実施例 2 1 5: 4-(3-アミジノフェノキシ)-3-(3R)-[4-(N,N-ジメチルアミジノ)ベンゾイルアミノ]ブチル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 4-(3-シアノフェノキシ)-3-(3R)-[4-(N,N-ジメチルアミジノ)ベンゾイルアミノ]ブチル酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

(3R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-シアノフェノキシ)ブチル酸 ベンジルエステル(実施例52の工程1の化合物) 3.7 g (9.0 mmol) をジオキサン 20 ml 中攪拌し、そこへ 4N 塩化水素を含むジオキサン 10 ml を加え室温で攪拌した。室温で2時間攪拌後、溶媒を留去して得られた残留物にジメチルホルムアミド 20 ml、4-(N,N-ジメチルアミジノ)安息香酸 塩酸塩 2.47 g (10.8 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(含水) 1.46 g (10.8 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 2.07 g (10.8 mmol)、トリエチルアミン 3.76 ml (27 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え 1N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物を逆相高速液体クロマトグラフ

ィーにて、実施例 2 1 1 の工程 3 の精製と同様にして表題化合物を得た。

収量 2.0 g (3.34 mmol) 収率 37%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) δ : 2.85 (2H, d), 3.00 (3H, s), 3.25 (3H, s), 4.20 (2H, m), 4.75 (1H, m), 5.10 (2H, s), 7.28-7.52 (9H, m), 7.70 (2H, d), 8.02 (2H, d), 8.82 (1H, d), 9.06 (1H, br), 9.39 (1H, br)

工程 2 4 - (3 - アミノフェノキシ) - 3 - (3 R) - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブチル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

4 - (3 - シアノフェノキシ) - 3 - (3 R) - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブチル酸 トリフルオロ酢酸塩 518 mg (0.87 mmol) を用いて実施例 2 1 1 の工程 3 と同様にして表題化合物を得た。

収量 205 mg (0.32 mmol) 収率 37%

MS (ESI, m/z) 412(MH $^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) δ : 2.75 (2H, d), 2.95 (3H, s), 3.25 (3H, s), 4.10-4.30 (2H, m), 4.70 (1H, m), 7.32-7.43 (3H, m), 7.54 (1H, t), 7.71 (2H, d), 8.04 (2H, d), 8.80 (1H, d), 9.00 (1H, br), 9.15 (2H, br), 9.30 (2H, br), 9.35 (1H, br)

実施例 2 1 6 : 3 - (3 R) - [N - ベンジル - N - (4 - アミノベンゾイル) アミノ] - 4 - (3 - アミノフェノキシ) ブチル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 3 - (3 R) - ベンジルアミノ - 4 - (3 - シアノフェノキシ) ブチル酸 ベンジルエステルの合成

(3 R) - 3 - アミノ - 4 - (3 - シアノフェノキシ) ブチル酸 ベンジルエ

ステル 塩酸塩に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出した。さらに飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥溶媒を留去して (3 R) - 3 - アミノ - 4 - (3 - シアノフェノキシ) ブチル酸 ベンジルエステルを得た 240 mg (0.77 mmol) をメタノール中攪拌し、そこへベンズアルデヒド 106 mg (1.0 mmol)、水素化シアノホウ素ナトリウム 58 mg (0.92 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。1 N 塩酸を加えてメタノールを減圧留去した後、1 N 水酸化ナトリウムを加えて酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去し表題化合物を得た。

収量 196 mg (0.49 mmol) 収率 64%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.70 (2H, d), 3.45 (1H, m), 3.85 (2H, d), 4.00 (2H, m), 5.15 (2H, s), 7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.40 (12H, m)

工程 2 3 - (3 R) - [N - ベンジル - N - (4 - シアノベンゾイル) アミノ] - 4 - (3 - シアノフェノキシ) ブチル酸 ベンジルエステルの合成

3 - (3 R) - ベンジルアミノ - 4 - (3 - シアノフェノキシ) ブチル酸 ベンジルエステル 190 mg (0.47 mmol)、トリエチルアミン 153 mg をジメチルホルムアミド 5 ml 中攪拌し、そこへ氷冷下 4 - シアノベンゾイルクロリド 70 mg (0.47 mmol) を加え 3 時間攪拌した。1 N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出。1 N 水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去した後シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル - ヘキサン) で精製し表題化合物を得た。

収量 148 mg (0.28 mmol) 収率 59%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.50-3.30 (2H, br), 3.70-4.80 (5H, br), 5.15 (2H, br), 6.80-7.70 (18H, br)

工程3 3-(3R)-[N-ベンジル-N-(4-アミジノベンゾイル)アミノ]-4-(3-アミジノフェノキシ)ブチル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-(3R)-[N-ベンジル-N-(4-シアノベンゾイル)アミノ]-4-(3-シアノフェノキシ)ブチル酸 ベンジルエステル 178 mg (0.38 mmol)、エタノール 1 ml を 4 N 塩化水素を含有するジオキサン 5 ml 中で 4 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物にアンモニアを 10% 含有する (w/v) エタノールを 10 ml 加え室温で 5 日間攪拌した。溶媒を留去し濃塩酸 10 ml を 40℃ で一晩攪拌した。溶媒を留去し得られた残留物を逆相高速液体クロマトグラフィーにて、実施例 211 の工程 3 の精製と同様にして表題化合物を得た。

収量 48 mg (0.07 mmol) 収率 18%

MS (ESI, m/z) 474(MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.60-3.00 (2H, m), 3.80-4.70 (5H, m), 7.10-8.00 (13H, m), 9.10-9.50 (8H, br)

実施例 217: N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]-3-(E)-(4-クロロフェニル)アクリルアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-3-(E)-(4-クロロフェニル)アクリルアミドの合成

3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル 塩酸塩 109 mg (0.55 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (含水) 85 mg (0.55 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 105 mg (0.55 mmol)、トリエチルアミン 61 mg (0.6 mmol)、p-クロロケイヒ酸 100 mg (0.55 mmol) を用いて実施例 211 の工程 1 と同

様にして表題化合物を得た。

収量 170 mg (0.52 mmol) 収率 95%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.80 (2H, dt), 4.15 (2H, t), 6.05 (1H, br), 6.40 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.16 (1H, s), 7.27 (1H, d), 7.32-7.45 (5H, m), 7.61 (1H, d)

工程2 N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-3-(E)-(4-クロロフェニル)アクリルアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-3-(E)-(4-クロロフェニル)アクリルアミド 165 mg (0.52 mmol) を用いて実施例1の工程6と同様にして表題化合物を得た。

収量 108 mg (0.24 mmol) 収率 46%

MS (ESI, m/z) 344(MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.60 (2H, dt), 4.15 (2H, t), 6.70 (1H, d), 7.30-7.62 (9H, m), 8.40 (1H, t), 9.05 (2H, br), 9.30 (2H, br)

実施例218 : N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-N-メチル-4-カルバモイル-ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

実施例115の工程2の副生成物として表題化合物を得た。

収量 21 mg (0.05 mmol) 収率 8%

MS (ESI, m/z) 341(MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.00 (3H, br), 3.60-4.40 (4H, br), 7.20-8.10 (10H, br), 9.30 (4H, br)

実施例219 : 1-(4-アミノベンゾイル)-(2R)-2-[(3-アミノ

ノフェノキシ) メチル] ピロリジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 1-tert-ブトキシカルボニル-(2R)-2-クロロメチルピロリジンの合成

(2R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン 500 mg (5 mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボナート 1.1 g (5 mmol)、トリエチルアミン 500 mg (5 mmol) をジクロロメタン中、室温で一晩攪拌した。反応液を 0.5 N 塩酸、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去した。残留物をジクロロメタン 20 ml に溶解しトリエチルアミン 760 mg (7.5 mmol)、メシルクロライド 860 mg (7.5 mmol) を 0℃で加え、室温で5時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理して得た残留物をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し塩化リチウム 1.06 g (25 mmol) を加え 65℃で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 426 mg (1.94 mmol) 収率 39%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 1.75-2.05 (4H, m), 3.30-3.80 (4H, m), 4.00 (1H, m)

工程2 1-tert-ブトキシカルボニル-(2R)-2-[(3-シアノフェノキシ)メチル]ピロリジンの合成

1-tert-ブトキシカルボニル-(2R)-2-クロロメチルピロリジン 430 mg (2 mmol) をジメチルアミド 5 ml に溶解し、3-ヒドロキシベンゾニトリル 238 mg (2 mmol)、ヨウ化カリウム 500 mg (3 mmol)、炭酸カリウム 414 mg (3 mmol) を加え、90℃で3日間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理して得た残留物をシリカゲルクロマトグ

ラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 73 mg (0.24 mmol) 収率 12%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.45 (9H, s), 1.82–2.08 (4H, m), 3.40 (2H, br),
3.90 (1H, m), 4.18 (2H, br), 7.10–7.30 (3H, m), 7.35 (1H, t)

工程3 1-(4-シアノベンゾイル)-(2R)-2-[(3-シアノフェノキシ)メチル]ピロリジンの合成

1-t-ブトキシカルボニル-(2R)-2-[(3-シアノフェノキシ)メチル]ピロリジン70 mg (0.23 mmol)を4N塩化水素を含むジオキサン溶液に溶解し室温で3時間攪拌した。溶媒を留去して脱t-ブトキシカルボニル体の粗生成物を得た。4-シアノ安息香酸38 mg (0.25 mmol)をジメチルホルムアミド3 mlに溶解し、N-メチルモルホリン100 mg (1 mmol)、クロロ蟻酸エチル25 mg (0.23 mmol)を加え0℃で5分間攪拌し、そこへ脱t-ブトキシカルボニル体の粗生成物を加え室温で2時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理して表題化合物を得た。

収量 69.6 mg (0.21 mmol) 収率 91%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82–2.22 (4H, m), 3.38–3.55 (2H, m), 4.10–4.63 (3H, m), 7.18–7.30 (3H, m), 7.39 (1H, t), 7.58 (2H, d), 7.73 (2H, d)

工程4 1-(4-アミノベンゾイル)-(2R)-2-[(3-アミノフェノキシ)メチル]ピロリジン ニトリフルオロ酢酸塩の合成

1-(4-シアノベンゾイル)-(2R)-2-[(3-シアノフェノキシ)メチル]ピロリジン69 mg (0.21 mmol)を出発原料とし、実施例1の工程6と同様の操作により表題化合物を得た。

収量 22.7 mg (0.038 mmol) 収率 18%

MS (ESI, m/z) 366(MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.80-2.20 (4H, m), 3.30-3.55 (2H, m), 4.20-4.55 (3H, m), 7.36-7.58 (4H, m), 7.70 (2H, d), 7.89 (2H, d), 9.27-9.47 (8H, m)

実施例 220: N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-6-(ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 5-ブロモ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジンの合成

2-アミノ-5-ブロモピリジン 4.95 g (28.6 mmol) をトルエン 40 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 9.95 ml (57.2 mmol)、1,4-ジブロモブタン 6.15 g (28.6 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 100 mg (0.82 mmol) を加え三晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.6 g (11.1 mmol) 収率 39%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.91-2.05 (4H, m), 3.32-3.46 (4H, m), 6.22 (1H, d), 7.44 (1H, dd), 8.12 (1H, d)

工程2 6-(ピロリジン-1-イル)ニコチン酸 メチルエステルの合成

5-ブロモ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン 2.6 g (11.1 mmol) をジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、メタノール 8.9 ml (220 mmol)、トリエチルアミン 3.06 ml (22 mmol)、酢酸パラジウム(II) 124 mg (0.5 mmol)、トリフェニルフォスフィン 2.7 g (11.1 mmol)

1) を加え一酸化炭素存在下 70 °C で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.0 g (4.85 mmol) 収率 44%

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.94-2.07 (4H, m), 3.40-3.56 (4H, m), 3.82 (3H, s), 6.29 (1H, d), 7.94 (1H, dd), 8.77 (1H, d)

工程3 6-(ピロリジン-1-イル)ニコチン酸の合成

6-(ピロリジン-1-イル)ニコチン酸 メチルエステル 1.0 g (4.85 mmol) を濃塩酸 10 ml に溶解し 40 °C で一晩攪拌した。溶媒を留去し、表題化合物の塩酸塩を得た。

収量 1.0 g (4.39 mmol) 収率 90%

工程4 N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-6-(ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

6-(ピロリジン-1-イル)ニコチン酸 396 mg (1.74 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.86 ml (6.18 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 306 mg (2.27 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 433 mg (2.27 mmol)、3-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル 塩酸塩 449 mg (2.27 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し、縮合体粗製物を得た。得られた粗製物をエタノール 1 ml、4 規定塩化水素のジオキサン溶液 5 ml に溶解し三晩攪拌した。溶媒を留去後、エタノール 5 ml に溶解させ、炭酸アンモニウム 661 mg (8.49 mmol) を加え一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオク

タドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 430mg (0.74mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 354(MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.91-2.05 (4H, m), 3.44-3.58 (4H, m), 3.63 (2H, dt), 4.33 (2H, t), 6.80 (1H, d), 7.29-7.42 (3H, m), 7.54 (1H, dd), 8.12 (1H, dd), 8.51 (1H, d), 8.73 (1H, t), 9.20 (2H, br), 9.29 (2H, br)

実施例221: (3R)-4-(3-アミノフェノキシ)-3-[4-[(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イル)メチル]ベンゾイルアミノ]ブチル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(3R)-4-(3-アミノフェノキシ)-3-[4-[(ピペリジン-4-イル)メチル]ベンゾイルアミノ]ブチル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩 (JP2 52-3) 10mg (0.02mmol) をエタノール1mlに溶解させ、エチルアセトイミダート塩酸塩10mg (0.08mmol)、トリエチルアミン0.5ml (3.3mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 6mg (0.008mmol) 収率 57%

MS (ESI, m/z) 480 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.10-1.35 (2H, m), 1.58-1.75 (2H, m), 1.82-1.97

(1H, m), 2.23 (3H, s), 2.58 (2H, d), 2.70 (2H, d), 2.95-3.21 (2H, m),
3.62-3.92 (1H, m), 3.98-4.13 (2H, m), 4.24 (1H, dd), 4.68 (1H, ddt),
7.27 (2H, d), 7.32-7.43 (3H, m), 7.53 (1H, dd), 7.80 (2H, d), 8.47-8.65
(2H, m), 9.05 (1H, br), 9.21 (2H, br), 9.27 (2H, br)

実施例 2 2 2 : (3R) - 4 - (3 - アミノフェノキシ) - 3 - [[4 - [イ
ミノ (ピロリジン - 1 - イル) メチル] ベンゾイル] アミノ] ブチル酸 二塩酸
塩

工程 1 4 - [イミノ (ピロリジン - 1 - イル) メチル] 安息香酸 塩酸塩の合
成

4 - シアノ安息香酸 15.2 g (103 mmol) を 4 規定塩化水素を含む酢酸
エチル溶液 200 ml、エタノール 50 ml の溶液に加え 5 日間撹拌した。溶媒
を減圧留去後、得られた固体に酢酸エチル 100 ml を加え 30 分撹拌した後、
固体を濾取した。得られた固体をエタノール 100 ml を溶媒としてピロリジン
15.0 g (211 mmol) およびトリエチルアミン 10.0 g (98.8 mmol)
と 2 日間反応させた。溶媒を留去後 6 規定塩酸 40 ml を加え 85℃で 4 時間反
応させた。溶媒を留去後 1 規定塩酸 50 ml を加え 30 分撹拌した後、固体を濾
取し、さらに氷水 20 ml で洗浄した。減圧下乾燥して表題化合物を得た。

収量 7.67 g (30.1 mmol) 収率 29.2%

MS(ESI, m/z) 479(MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.78-1.92 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 3.23-3.43
(2H, m), 3.58-3.62 (2H, m), 7.78 (2H, d), 8.15 (2H, d), 9.18 (1H, bs), 9.45 (1H, bs)
13.41 (1H, bs)

工程2 (3R)-4-(3-アミノフェノキシ)-3-[[4-[イミノ
(ピロリジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]アミノ]ブチル酸 ニトリフル
オロ酢酸塩の合成

(3R)-3-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-シアノフェノキシ)
ブチル酸ベンジル(JP2 52-1) 3.52 g (8.58 mmol)を4規定塩
化水素を含む酢酸エチル溶液50 mlに溶解し、室温で4時間攪拌した。溶媒を
留去して得られた得られた固体をジメチルホルムアミド95 mlとジメチルスル
ホキシド20 mlの混合溶媒に溶解し、4-[イミノ-(ピロリジン-1-イル)
-メチル]安息香酸 塩酸塩1.74 g (6.83 mmol)、プロモトリスピロリ
ジノホスホニウムヘキサフルオロボラート2.71 g (5.81 mmol)およびジ
イソプロピルエチルアミン3.85 g (8.26 mmol)を加え室温で終夜攪拌し
た。酢酸エチル400 mlを加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液200 mlで
洗浄し、有機層を分層、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた
粗製物を逆相クロマトグラフィーに付し、0.1%トリフルオロ酢酸を含有する
(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍
結乾燥することにより縮合体を得た。この縮合体を4規定塩化水素を含むジオキ
サン溶液35 mlとエタノール7 mlで終夜反応させた。溶媒を留去して得られ
た残留物をエタノール20 mlに溶解し、炭酸アンモニウム620 mg (6.59
mmol)を加え終夜で反応させた。さらに溶媒を留去して得られた残留物を6
規定塩酸、40℃で終夜反応させた。溶媒を留去して得られた得られた残留物を
逆相クロマトグラフィーに付し、0.1%トリフルオロ酢酸を含有する(v/v)
水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出した。目的物のフラクションを凍結乾燥し、
4N 塩化水素を含むジオキサン25 mlを加えて30分攪拌した。溶媒を留去
し、そこへ25 mlの水を加え凍結乾燥して表題化合物を得た。

収量301 mg (0.590 mmol) 収率 6.9%

MS(ESI, m/z) 438(MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.80-1.91 (2H, m), 2.02-2.11 (2H, m), 2.73 (2H, d), 3.35 (2H, t), 3.57 (2H, d), 4.13 (1H, dd), 4.22 (1H, dd), 4.70 (1H, ddt), 7.34 (1H, d), 7.38 - 7.45 (2H, m), 7.53 (1H, dd), 7.74 (2H, d), 8.04 (2H, d), 8.83 (1H, d), 8.93 (1H, bs), 9.32 (2H, bs), 9.34 (2H, bs), 9.38 (1H, bs), 12.42 (1H, bs)

実施例 223 : N-[(1R)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-ベンジルエチル]-4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 N-[(1R)-1-ベンジル-2-クロロエチル]カルバミン酸 t-ブチルの合成

D-フェニルアラニン6.01 g (36.4 mmol) をトリエチルアミン5.35 g (53.0 mmol)、テトラヒドロフラン50 ml および水50 ml の溶液に溶解した後、ジ-t-ブチルジカーボナート7.52 g (34.5 mmol) を加え室温で終夜攪拌し、N-t-ブトキシカルボニル化を行った。常法に従って処理して得られた固体をTHF 80 ml に溶解し、クロロ蟻酸エチル3.97 g (36.6 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン6.47 g (50.1 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム2.12 g (56.0 mmol) を用いて還元した。続いてメタンсульホニルクロライド4.17 g (36.4 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン6.47 g (50.1 mmol) を用いジメチルホルムアミド80 ml を溶媒として反応させた。常法に従って処理して得られた残留物を塩化リチウム8.42 g (199 mmol)、ジメチルホルムアミド120 ml を用い40℃終夜で反応させ常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 8.52 g (31.6 mmol) 収率 86.8%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.82-2.94 (2H, m), 3.45 (1H, dd), 3.61 (1H, dd), 4.02-4.20 (1H, m), 4.85 (1H, d), 7.15-7.38 (5H, m)

工程 2 N-[(1R)-1-ベンジル-2-(3-シアノフェノキシ)エチル]
カルバミン酸 t-ブチルの合成

N-[(1R)-1-ベンジル-2-クロロエチル]カルバミン酸 t-ブチル 8.52 g (31.6 mmol)、炭酸カリウム 12.1 g (87.5 mmol) および 3-シアノフェノール 5 g (41.9 mmol) をジメチルホルムアミド 120 ml を溶媒とし 70℃ で終夜反応させた。常法に従って処理しシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 5.28 g (15.0 mmol) 収率 47.5%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 2.95-3.02 (2H, m), 3.90 (2H, t), 4.85 (1H, d), 7.08-7.41 (9H, m)

工程 3 N-[(1R)-2-(3-アミジノフェノキシ)-1-ベンジルエチル]-4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩
の合成

N-[(1R)-1-ベンジル-2-(3-シアノフェノキシ)エチル]カルバミン酸 t-ブチル 630 mg (1.79 mmol) を用い、4 規定塩化水素を含むジオキサン溶液 10 ml で処理し、脱保護体を得た。4-(ピロリジン-1-カルボニル)安息香酸 720 mg (3.28 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 1.55 g (8.09 mmol) 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.21 g (8.95 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン 1.48 g (11.5 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン

52 mgを用いジメチルホルムアミド中で縮合した。さらに縮合体を4規定塩化水素を含むジオキサン溶液20 mlとエタノール2 mlで6日間反応させた。溶媒を留去して得られた残留物をエタノール20 mlに溶解し、炭酸アンモニウム1.0 g (10.6 mmol)を加え4日間反応させた。溶媒を留去して得られた残留物を逆相クロマトグラフィーに付し、0.1%トリフルオロ酢酸を含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥して表題化合物を得た。

収量 325 mg (0.556 mmol) 収率 31.1%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.75-1.93 (4H, m), 2.92-3.15 (2H, m), 3.35 (2H, t), 3.44 (2H, t), 4.05-4.12 (2H, m), 4.48-4.60 (1H, m), 7.18-7.55 (9H, m), 7.58 (2H, d), 7.82 (2H, d), 8.62 (1H, d), 9.15 (2H, bs), 9.27 (2H, bs)

実施例 224 : N-[(1R)-2-(3-アミノフェノキシ)-1-ベンジルエチル]-4-(N,N-ジメチルカルバモイル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

N-[(1R)-1-ベンジル-2-(3-シアノフェノキシ)エチル]カルバミン酸 t-ブチル 630 mg (1.79 mmol)、4-(N,N-ジメチルカルバモイル)安息香酸を用い、実施例 223 の工程 3 記載と同様の方法に従って表題化合物を得た。

収量 417 mg (0.747 mmol) 収率 41.7%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.84 (3H, s), 3.00 (3H, s), 2.95-3.10 (2H, m), 3.10-3.22 (2H, m), 4.50-4.62 (1H, m), 7.18-7.60 (9H, m), 7.46 (2H, d), 7.82 (2H, d), 8.62 (1H, d), 9.15 (2H, bs), 9.27 (2H, bs)

WO 98/31661

実施例 225 : N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-1-(ジメチルアミノカルボニル)ピペリジン-4-カルボキシアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-1-(ジメチルアミノカルボニル)ピペリジン-4-カルボキシアミドの合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-ピペリジン-4-カルボキシアミド(JP 2-19-1) 430 mg (1.58 mmol) をジメチルホルムアミド 1.6 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.3 ml (2.06 mmol)、ジメチルカルバモイルクロライド 0.16 ml (1.74 mmol) を 0℃ で加え、室温下 2 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 206 mg (0.60 mmol) 収率 38%

工程 2 N-[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]-1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-カルボキシアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-1-(ジメチルアミノカルボニル)ピペリジン-4-カルボキシアミド 206 mg (0.60 mmol) を 4 規定塩化水素を含むジオキサン 3 ml 中攪拌し、そこへ塩化水素を含むエタノール 3 ml を加えて室温で 1 日間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残留物をアンモニアを 10% 含有する (w/v) エタノール溶液 5 ml に溶解して室温で 1 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v)、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

WO 98/31661

収量 160 mg (0.34 mmol) 収率 56%

MS (ESI, m/z) 362 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.50 (2H, ddd), 1.65 (2H, dd), 2.30 (1H, tt), 2.65 (2H, d), 2.70 (6H, s), 3.47 (2H, dd), 3.52 (2H, d), 4.08 (2H, t), 7.30 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.53 (1H, t), 8.09 (1H, t), 9.24 (4H, d)

実施例 226

活性化血液凝固第X因子阻害活性の測定を実施例93と同様にして、又、トロンビン阻害活性の測定を実施例94にして行った。

又、抗血液凝固活性の測定を実施例184と同様にして行った。結果をまとめて表-3に示す。

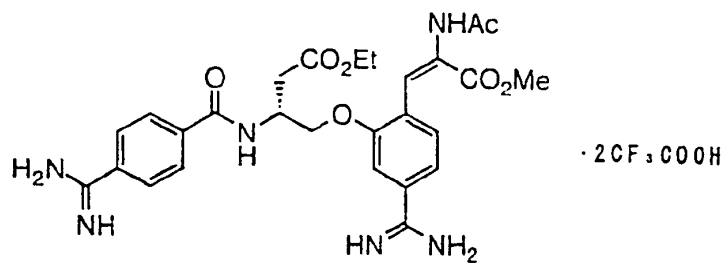
表-3

	活性化血液凝固第X 因子阻害活性 (pIC ₅₀)	トロンビン阻害 活性 (pIC ₅₀)	抗血液凝固活性 (PT2)
実施例186の化合物	7.7	3.6	5.9
実施例188の化合物	8.1	3.4	5.7
実施例191の化合物	8.4	3.7	6.0
実施例193の化合物	7.9	3.4	6.2
実施例195の化合物	7.5	4.5	5.9

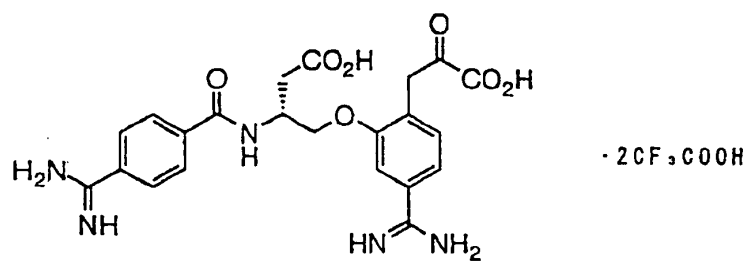
但し、表中、実施例181の化合物は(3R)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]-3-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンゾイルアミノ]ブタン酸 トリフルオロ酢酸塩を示す。

この結果より本発明のベンズアミジン誘導体は、活性化血液凝固第X因子に特異的な高い阻害活性を示すことがわかる。

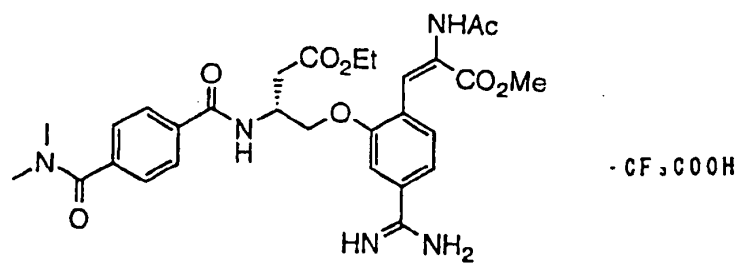
以下、実施例 1 8 5 以降の本発明の化合物の構造式を示す。



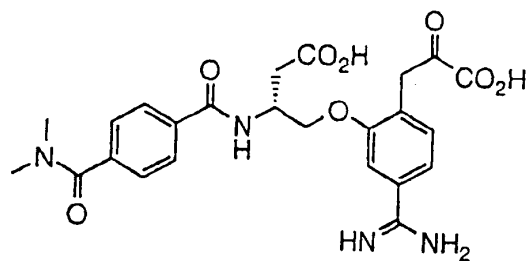
実施例 185 の化合物



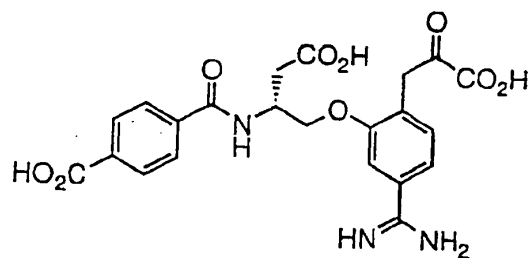
実施例 186 の化合物



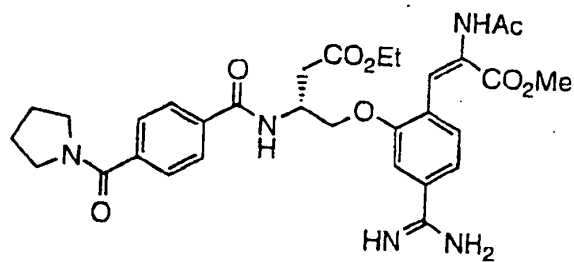
実施例 187 の化合物

· CF₃COOH

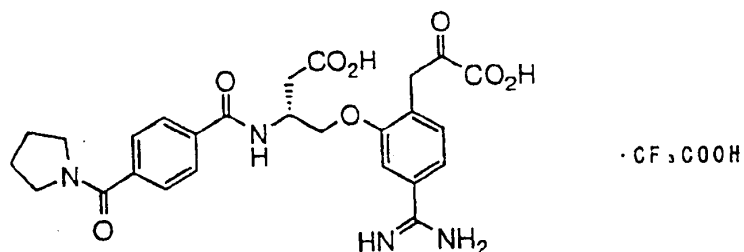
実施例 188 の化合物

· CF₃COOH

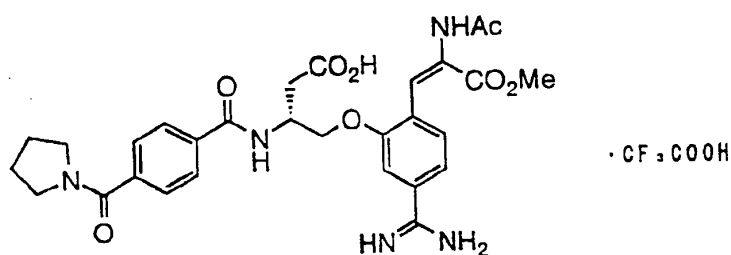
実施例 189 の化合物

· CF₃COOH

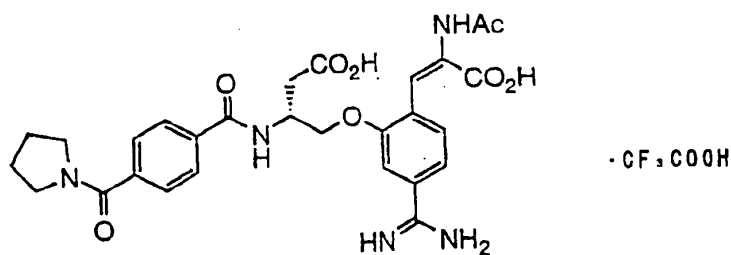
実施例 190 の化合物



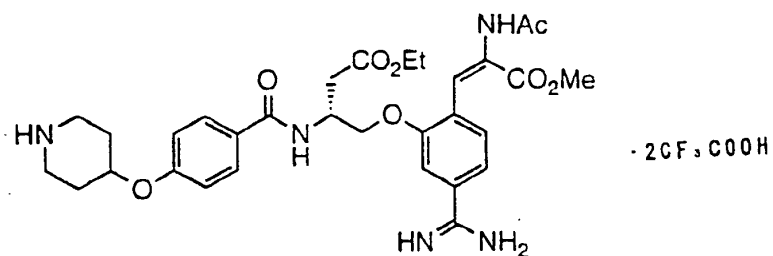
実施例 191 の (3R) - 4 - [5 - アミノ - 2 - (2 - カルボキシ - 2 - オキシエチル) フェノキシ] - 3 - [4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) ベンゾイルアミノ] ブタン酸 トリフルオロ酢酸塩



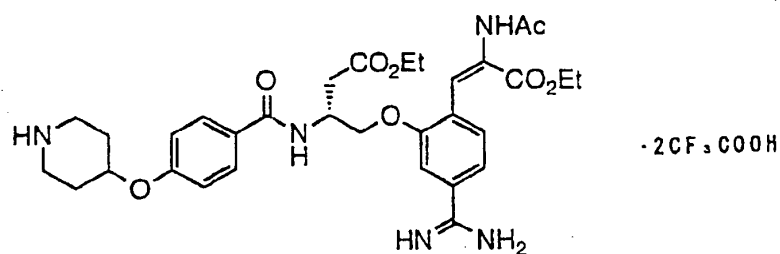
実施例 191 の 2 - アセトアミド - 3 - [4 - アミノ - 2 - [(2R) - 3 - カルボキシ - 2 - [4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) ベンゾイルアミノ] プロポキシ] フェニル] アクリル酸メチル トリフルオロ酢酸塩



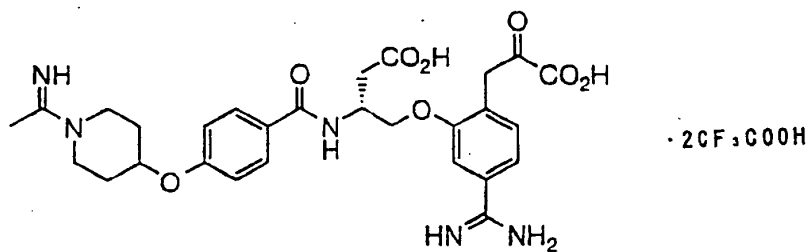
実施例 191 の 2 - アセトアミド - 3 - [4 - アミノ - 2 - [(2R) - 3 - カルボキシ - 2 - [4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) ベンゾイルアミノ] プロポキシ] フェニル] アクリル酸 トリフルオロ酢酸塩



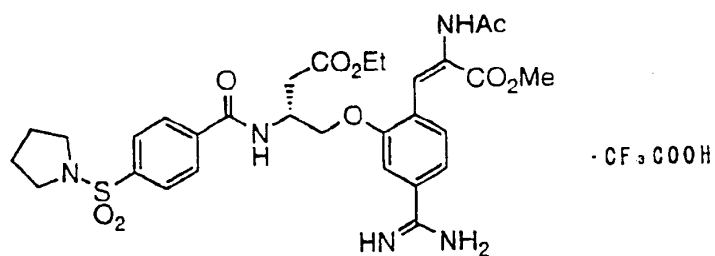
実施例 192 の 2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-エトキシカルボニル-2-[4-(ピペリジル-4-オキシ)ベンゾイルアミノ]プロポキシ]フェニル]アクリル酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩



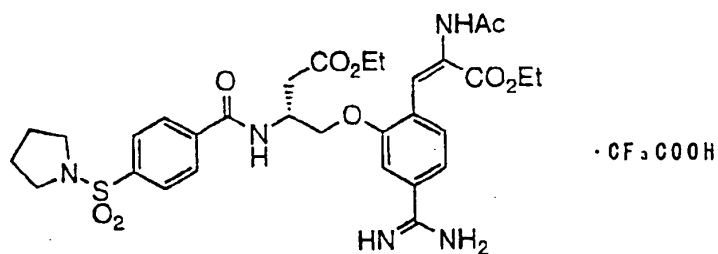
実施例 192 の 2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2R)-3-エトキシカルボニル-2-[4-(ピペリジル-4-オキシ)ベンゾイルアミノ]プロポキシ]フェニル]アクリル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩



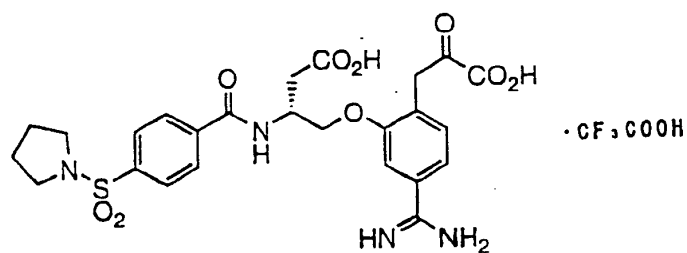
実施例 193 の化合物



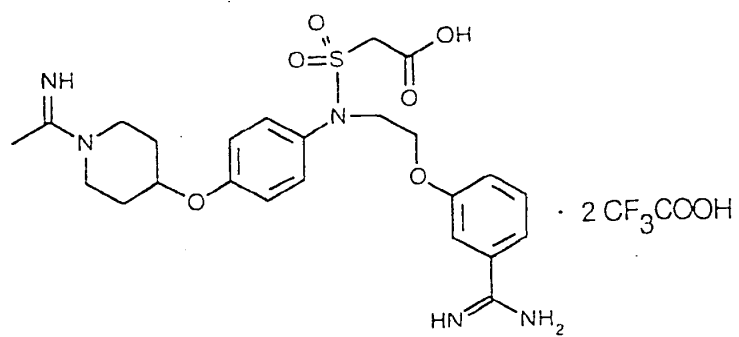
実施例 194 の 2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2S)-3-エトキシカルボニル-2-[4-(ピロリジン-1-スルホニル)ベンゾイルアミノ]プロポキシ]フェニル]アクリル酸メチル トリフルオロ酢酸塩



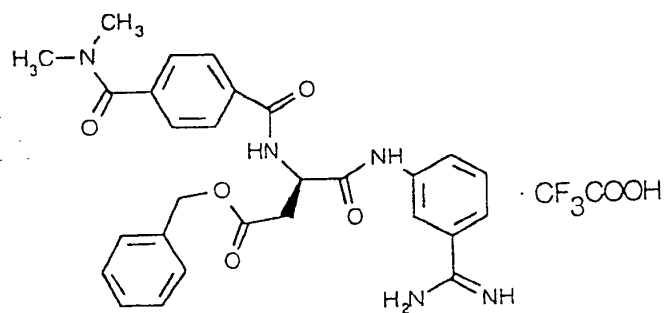
実施例 194 の 2-アセトアミド-3-[4-アミノ-2-[(2S)-3-エトキシカルボニル-2-[4-(ピロリジン-1-スルホニル)ベンゾイルアミノ]プロポキシ]フェニル]アクリル酸エチル トリフルオロ酢酸塩



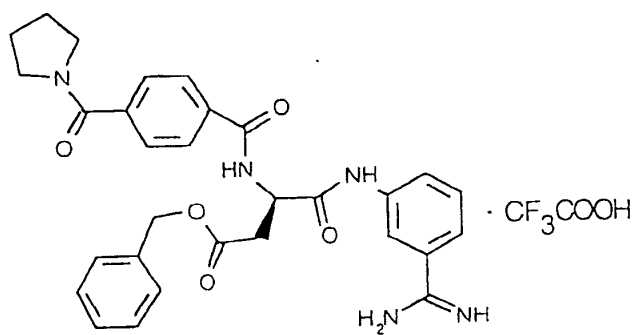
実施例 195 の化合物



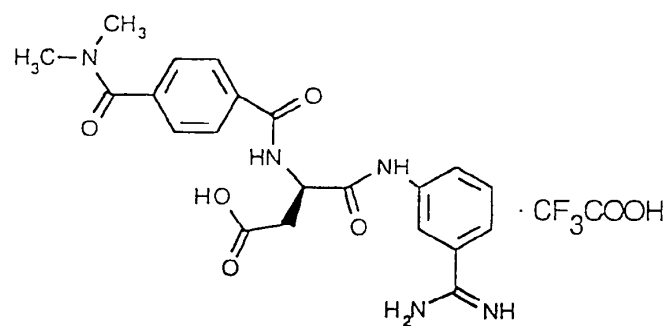
実施例 196 の化合物



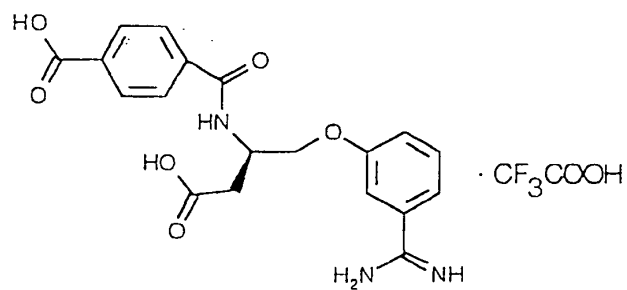
実施例 197 の化合物



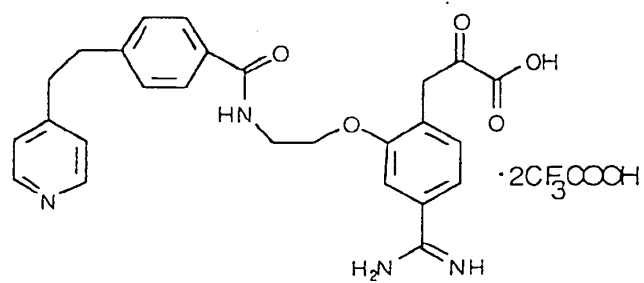
実施例 198 の化合物



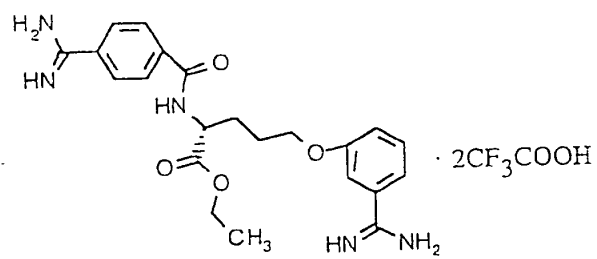
実施例 199 の化合物



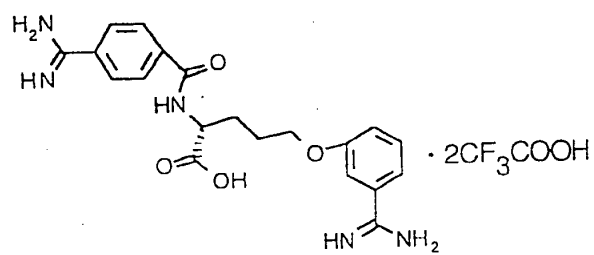
実施例 200 の化合物



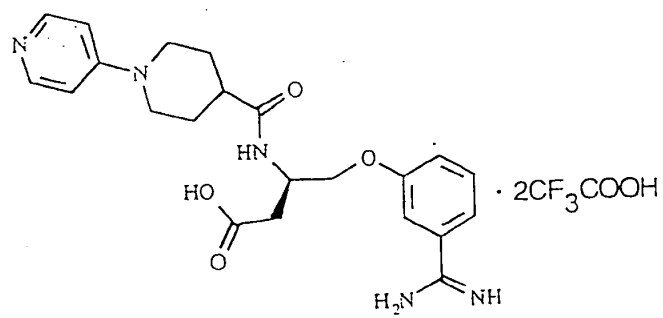
実施例 201 の化合物



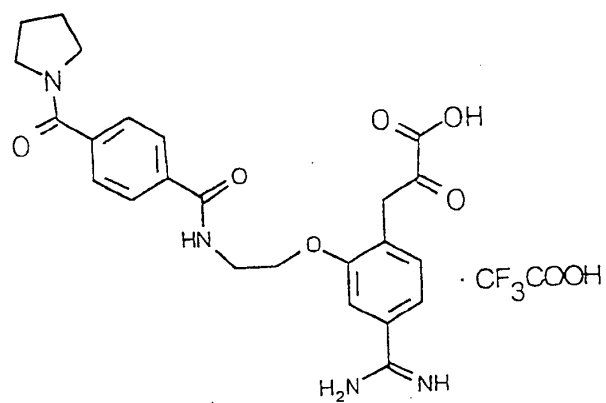
実施例 202 の化合物



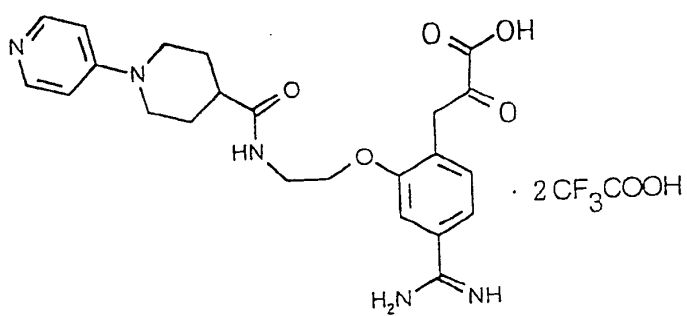
実施例 203 の化合物



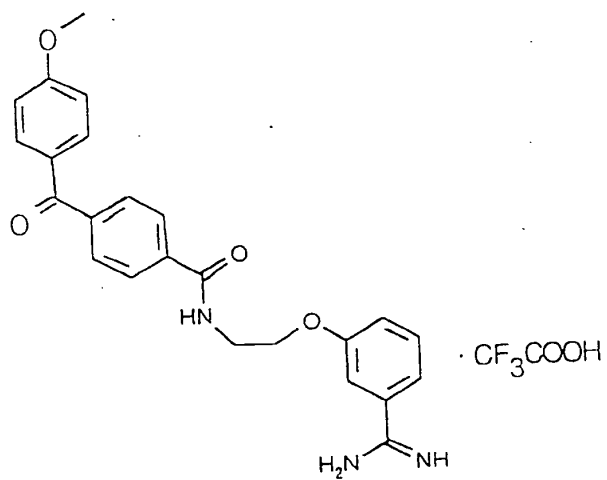
実施例 204 の化合物



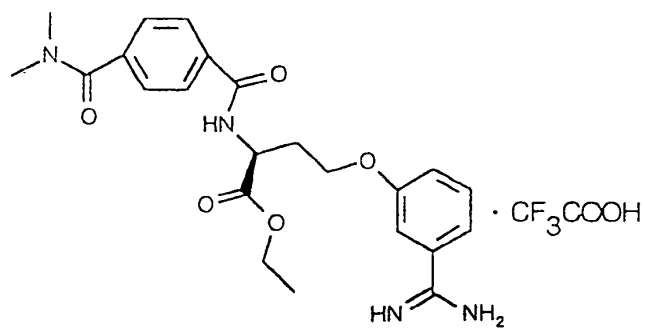
実施例 205 の化合物



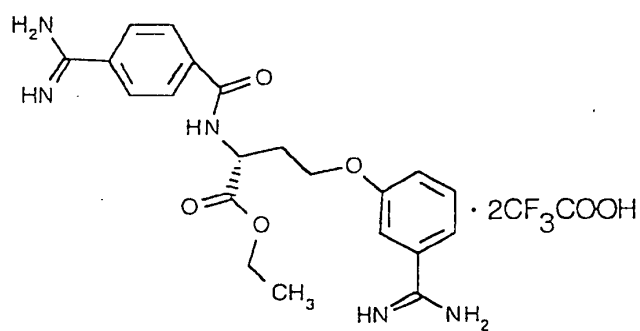
実施例 206 の化合物



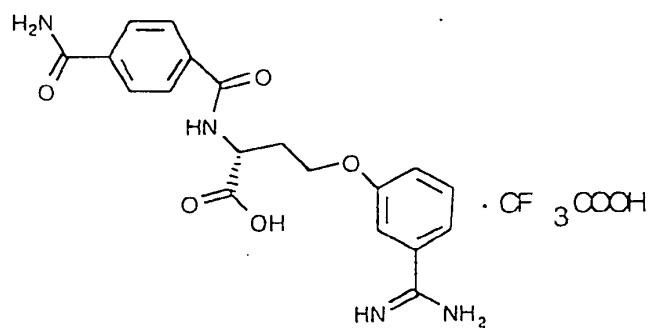
実施例 207 の化合物



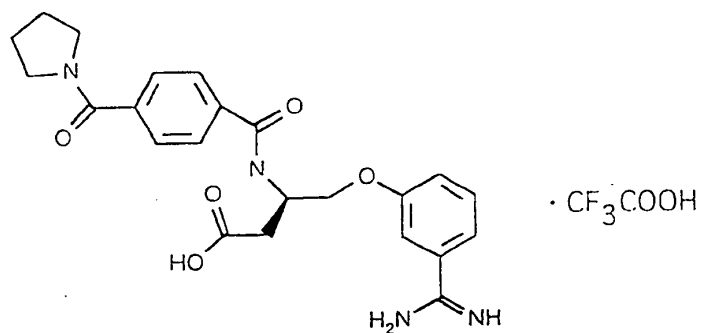
実施例 208 の化合物



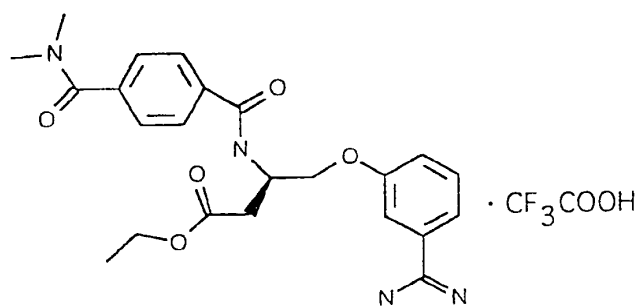
実施例 209 の化合物



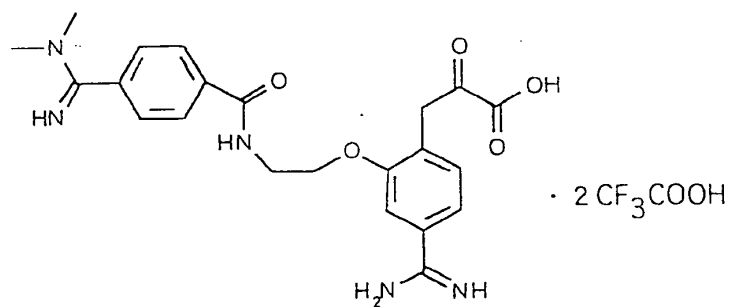
実施例 210 の化合物



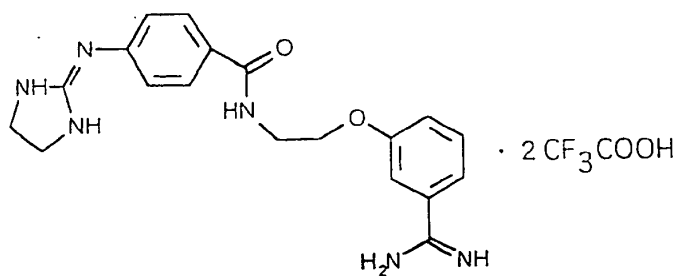
実施例 2 1 1 の化合物



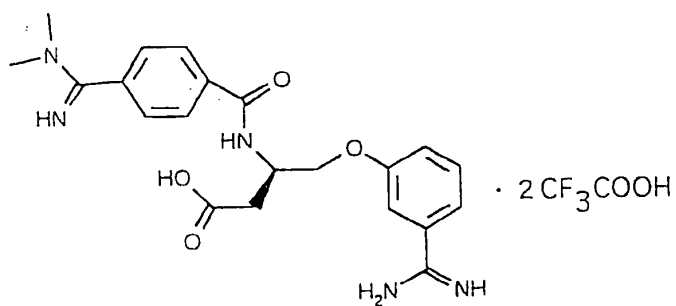
実施例 2 1 2 の化合物



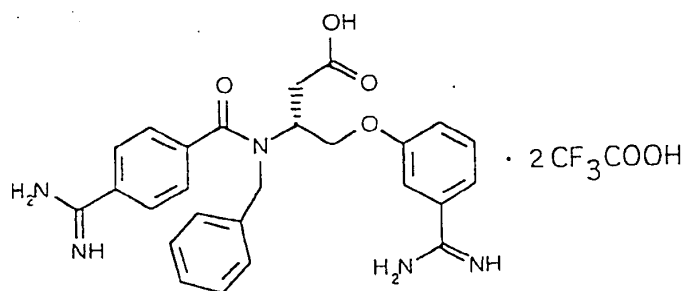
実施例 2 1 3 の化合物



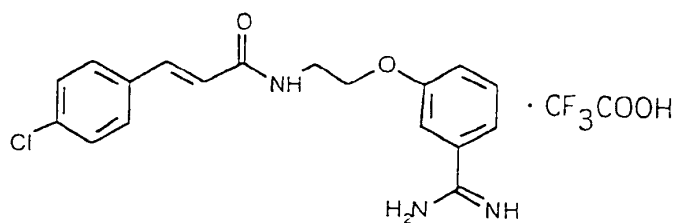
実施例 2 1 4 の化合物



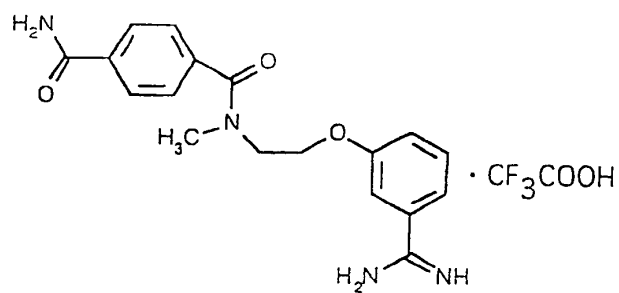
実施例 2 1 5 の化合物



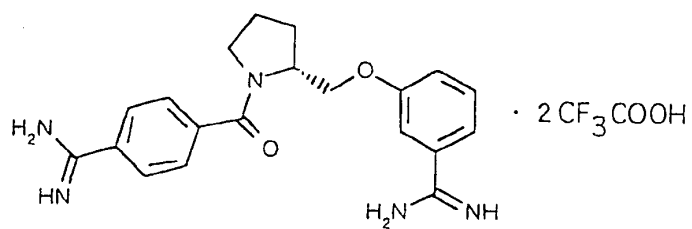
実施例 2 1 6 の化合物



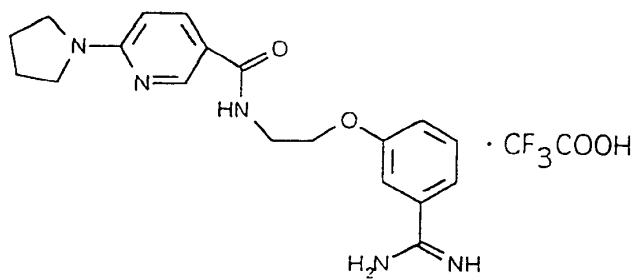
実施例 217 の化合物



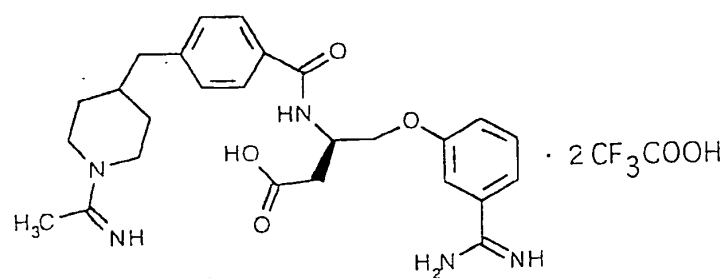
実施例 218 の化合物



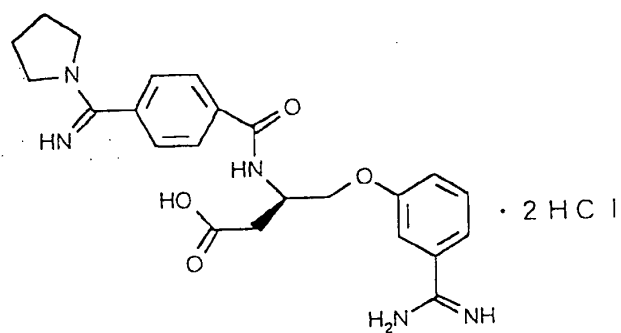
実施例 219 の化合物



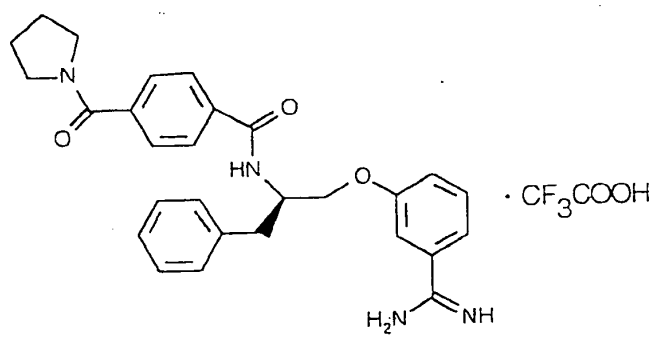
実施例 220 の化合物



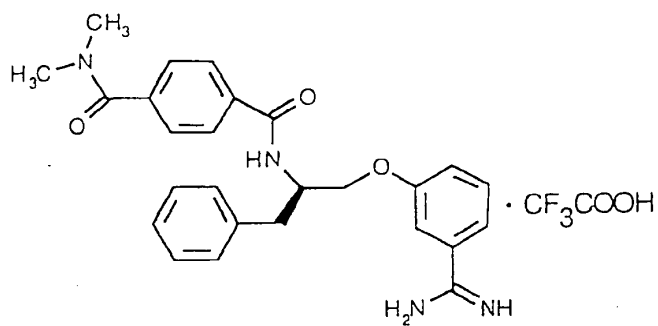
実施例 2 2 1 の化合物



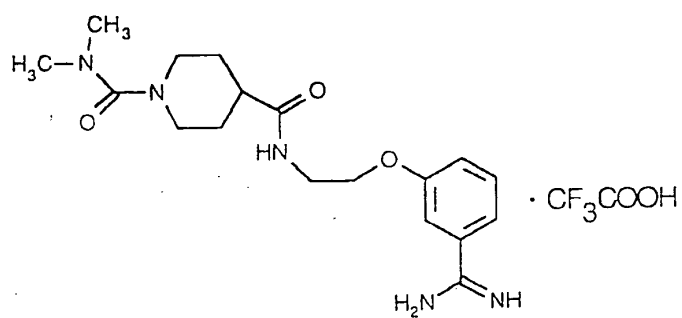
実施例 2 2 2 の化合物



実施例 2 2 3 の化合物



実施例 2 2 4 の化合物

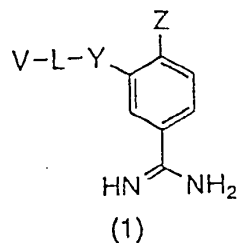


実施例 2 2 5 の化合物

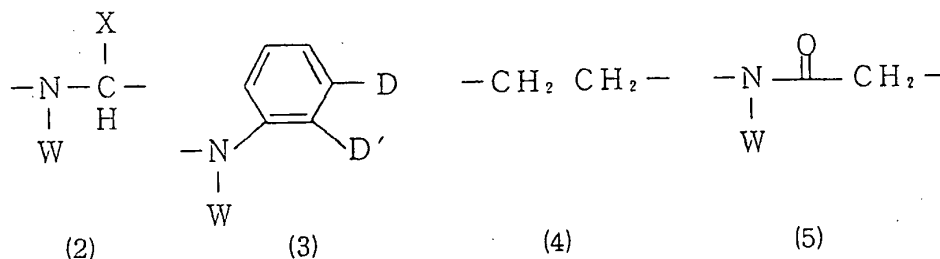
本発明化合物又はその塩を有効成分とする抗凝固剤は優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用に基づく抗血液凝固作用を示す。従って、本発明化合物は脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作（T I A）、くも膜下出血（血管れん縮）等の脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓等の肺血管障害における疾病、末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、さらに人工血管術及び人工弁置換後の血栓形成、冠動脈バイパス術後における再閉塞及び再狭窄、経皮的経管式冠動脈形成術（P T C A）または経皮的経管式冠動脈再開通療法（P T C R）等の血行再建後の再閉塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成などの予防・治療剤として利用できる。

請求の範囲

1. 次の一般式（１）で表されるベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容する塩。



〔一般式（１）中、Lは下式（２）から（５）のいずれかの有機基を示す。〕



（式（２）、（３）、（５）中、Wは、水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数４～１０のアリール基、炭素数５～１２のアラルキル基もしくは炭素数２～４のカルボキシアルキルスルホン基を示し、式（３）中、D又はD'のいずれか一方が一般式（１）中のYとの結合を示し、もう一方が水素原子を示し、

式（２）中、Xは、水素原子、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基または置換基を有してもよいメチル、エチルもしくはベンジル基を示し、置換基を有する場合の置換基としては、カルボキシル基、炭素数２～１０のアルコキシカルボニル基、炭素数１～６のアルキルスルホニ

ルオキシ基、ピペリジルオキシ基、アミノピペリジルオキシ基、炭素数7～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、炭素数6～8のピペリジルアルキル基、炭素数8～11のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数9～15のアルコキシカルボニルピペリジルアルキル基、ピロリジルオキシ基、炭素数6～9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、アミノ基、ヒドロキシ基、ハロゲノ基、インドリル基もしくは炭素数1～5のアルキル基があげられる。また式(2)中、XとWは結合して環を構成してもよく、この場合-W-X-はエチレン基、トリメチレン基もしくはテトラメチレン基を示す。)

Lが式(2)または(3)のいずれかの有機基の場合、Vは、水素原子、置換基を有するフェニル又はベンゾイル基、置換基を有していてもよいベンゼンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル、カンファースルホニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、フェニルアセチル、キヌクリジニルアミノアセチル、キヌクリジニウミルアセチル、インドールカルボニル、ピリジンカルボニル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイミドイル基または置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルカンスルホニル基を示す。

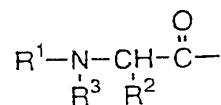
Lが式(4)の有機基の場合、Vは、置換基を有するベンゾイル基、置換基を有していてもよい2-ナフタレンスルホニル、カンファースルホニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、フェニルアセチル、キヌクリジニルアミノアセチル、キヌクリジニウミルアセチル、インドールカルボニル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイミドイル基または置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルカンスルホニル基を示す。Lが式(5)の有機基の場合、Vは置換基を有していてもよい炭素数4から10のアリール基を示す。

Lが式(2)～(5)のいずれかの有機基の場合において、Vが置換基を有

する場合の置換基としては、カルボキシ基、炭素数 2～7 のアルコシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数 2～7 のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミジノ基、炭素数 2～7 のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数 1～3 のアルコキシ基で置換されてもよい炭素数 1～8 のアシル基、ハロゲン基、アミノ基、炭素数 1～6 のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数 4～6 のアリールアミノ基、炭素数 2～7 のアルコシカルボニルアミノ基、炭素数 1～3 のアミノアルキル基、炭素数 2～7 のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数 4～10 の N-アルキル-N-アルコシカルボニルアミノアルキル基、ピペリジルオキシ基、アミノ基で置換されてもよい炭素数 6～9 のアシルピペリジルオキシ基、炭素数 7～10 のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 8～14 のアルコシカルボニルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数 6～9 のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 7～13 のアルコシカルボニルピロリジルオキシ基、炭素数 2～7 のヒドロシカルボニルアルキル基、炭素数 3～8 のアルコシカルボニルアルキル基、炭素数 3～7 のヒドロシカルボニルアルケニル基、炭素数 4～8 のアルコシカルボニルアルケニル基、炭素数 4～10 のアリール基、炭素数 6～12 のアリールアルケニル基、炭素数 1～10 のアルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、炭素数 3～8 のアルキル基、炭素数 4～10 のアリールスルホニル基、炭素数 5～12 のアリールアルキル基、ピペラジンカルボニル基、炭素数 7～10 のイミノアルキルピペラジンカルボニル基、ピペラジンスルホニル基、炭素数 6～9 のイミノアルキルピペラジンスルホニル基、ベンジルスルホニルアミノ基、炭素数 6～9 のピペリジルアルキル基、炭素数 8～12 のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数 6～9 のピペリジデンアルキル基、炭素数 8～12 のイミノアルキルピペリジデンアルキル基、グアニジノ基、ホスホノ基、炭素数 2～9 のジアルコシホスホリル基、炭素数 1～

4 のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基、アミノエチルオキシ基、炭素数 3 ～ 6 のジアルキルアミノスルホニル基、炭素数 2 ～ 4 のジアルキルグアニノ基が挙げられる。

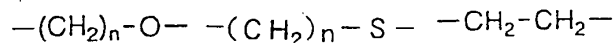
L が式 (2) ～ (4) のいずれかの有機基の場合には、或いは V は次の式 (6) の有機基を示す。



(6)

(R¹ は水素原子、アルコキシカルボニル基もしくはメチル基のいずれかを表し、R² は水素原子、メチル基、ブチル基、ベンジル基、アミノブチル基、ヒドロキシカルボニルエチル基、ヒドロキシカルボニルプロピル基もしくはイミダゾリルメチル基のいずれかを表し、R³ は水素原子もしくはピリジル基を示す。)

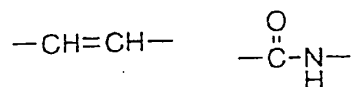
Y は下式 (7)、(8)、(9)、(10) または (11) のいずれかを示す。



(7)

(8)

(9)

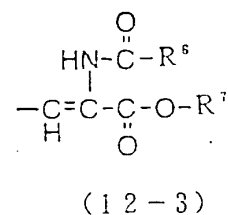
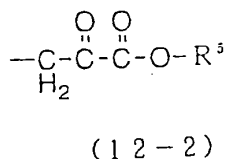
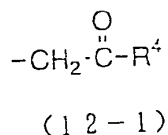


(10)

(11)

(式 (7) 及び (8) 中、n は 1 ～ 3 の整数を示す。)

Z は水素原子、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、ハロゲノ基または下式 (12-1)、(12-2)、(12-3) のいずれかを示す。



(R^4 はカルボキシル基もしくは炭素数4～10のアリール基のいずれか、 R^5 は炭素数1～6のアルキル基、 R^6 は水素原子、炭素数1～6のアルキル基又は炭素数1～7のアルコキシ基のいずれか、 R^7 は水素原子又は炭素数1～6のアルキル基のいずれかを示す。)]

2. 一般式(1)中、Lが式(2)から(5)のいずれかの有機基を示し、式(2)中、Wが、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数4～10のアリール基もしくは炭素数5～12のアラルキル基を示し、式(3)及び(5)中、Wは水素原子を示し、式(3)中、Dが一般式(1)中のYとの結合を示し、 D' が水素原子を示し、

Xが、水素原子、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基または置換基を有していてもよいメチル、エチルもしくはベンジル基を示し、置換基を有する場合の置換基としては、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニルオキシ基、ピペリジルオキシ基、炭素数7～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、炭素数6～8のピペリジアルキル基、炭素数8～17のイミノアルキルピペリジアルキル基、炭素数9～15のアルコキシカルボニルピペリジアルキル基、ピロリジルオキシ基、炭素数6～9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、アミノ基、ヒドロキシ基、ハロゲノ基、インドリル基もしくは炭素数1～3のアルキル基があげられ、また

式(2)中、XとWは結合して環を構成してもよく、この場合—W—X—はエチレン基、トリメチレン基もしくはテトラメチレン基を示し、

Lが式(2)または(3)のいずれかの有機基の場合、Vは、水素原子、置換基を有するベンゾイル基、置換基を有していてもよいベンゼンスルホニル、2-ナフトレンスルホニル、カンファースルホニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、フェニルアセチル、キヌクリジニルアミノアセチル、キヌクリジニウミルアセチル、インドールカルボニル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイミドイル基または置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルカンスルホニル基を示し、

Lが式(4)の有機基の場合、Vは、置換基を有するベンゾイル基、置換基を有していてもよい2-ナフトレンスルホニル、カンファースルホニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、フェニルアセチル、キヌクリジニルアミノアセチル、キヌクリジニウミルアセチル、インドールカルボニル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイミドイル基または置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルカンスルホニル基を示し、Lが式(5)の有機基の場合、Vは置換基を有していてもよい炭素数4から10のアリール基を示し、

Lが式(2)～(5)のいずれかの有機基の場合において、Vが置換基を有する場合の置換基としては、カルボキシ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミジノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数1～8のアシル基、ハロゲノ基、アミノ基、炭素数1～6のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数4～6のアリールアミノ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニルアミノ基、炭素数1～3のアミノアルキル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数4～10のN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基、ピペリジルオキシ基、炭素数

7～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数6～9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、炭素数2～7のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数3～8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数3～7のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～8のアルコキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数6～12のアリールアルケニル基、炭素数1～10のアルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、炭素数3～8のアルキル基、炭素数4～10のアリールスルホニル基、炭素数5～12のアリールアルキル基、ピペラジンカルボニル基、炭素数7～10のイミノアルキルピペラジンカルボニル基、ピペラジンスルホニル基、炭素数6～9のイミノアルキルピペラジンスルホニル基、ベンジルスルホニルアミノ基、炭素数6～9のピペリジルアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数6～9のピペリジデンアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルピペリジデンアルキル基、グアニジノ基、ホスホノ基、炭素数2～9のジアルコキシホスホリル基、炭素数1～4のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基、アミノエチルオキシ基が挙げられ、

Lが式(2)～(4)のいずれかの有機基の場合には、或いはVは式(6)の有機基を示し、

Yが式(7)、(8)、(9)、(10)または(11)のいずれかを示し、式(7)中、nは1又は2であり、式(8)中、nは1であり、

Zが水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ハロゲノ基または式(12-1)のいずれかを示し、式(12-1)中、R⁴はカルボキシル基もしくは炭素数4～10のアリール基のいずれかを示す、請求項1記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

3. 一般式(1)中、Vが置換基を有する場合の置換基が、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、アミノ基、アセチル基、臭素原子、アミノ基、メチルアミノ基、*t*-ブトキシカルボニルアミノ基、アミノメチル基、(メチルアミノ)メチル基、(N-*t*-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチル基、4-ピペリジルオキシ基、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ基、3-ピロリジルオキシ基、1-*t*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジルオキシ基、2-カルボキシルエテニル基、2-(エトキシカルボニル)エテニル基、ジメチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、2-イミダゾリニル基、1-ピペリジンカルボニル基、N, N-ジメチルアミノ基、2-(テトラヒドロピリミジニル)基、1-ピロリジンカルボニル基、2-(4-ピリジル)ビニル基、1-ピロール基、シクロヘキシルオキシ基、ジエチルアミノ基、2-(4-ピリジル)エチル基、イソプロピル基、1-ピロリジル基、ベンゾイル基、ベンゼンスルホニル基、ベンジル基、4-ピリジル基、ジメチルアミノ基、1-ピペリジニル基、フェノキシ基、1-ピペラジンカルボニル基、1-アセトイミドイル-4-ピペラジンカルボニル基、(4-ピリジル)アミノ基、メチルカルバモイル基、フェニル基、シクロヘキシル基、1-ピペラジンスルホニル基、1-アセトイミドイル-4-ピペラジンスルホニル基、4-(ピリジル)メチル基、4-ピペリジリデンメチル基、4-ピペリジルメチル基、1-アセトイミドイル-4-ピペリジリデンメチル基、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルメチル基、2-イミダゾリル基、1-フェノキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ基、モノエトキシヒドロキシホスホリル基、ジエトキシホスホリル基、塩素原子、1-(アミノアセチル)-4-ピペリジルオキシ基、トリフルオロメチル基、ベンジルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、ホスホノ基もしくはアミノエチルオキシ基のいずれかである請求項2記載のベンズアミジン誘導体

またはその医薬的に許容しうる塩。

4. 一般式(1)中、Wが、水素原子、メチル基もしくはベンジル基のいずれかである請求項2記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
5. 一般式(1)中、Xが置換基を有する場合の置換基が、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、エタンスルホニルオキシ基、ブタンスルホニルオキシ基、4-ピペリジルオキシ基、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ基、1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ基、4-ピペリジルメチル基、(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)メチル基、1-アセトイミドイル-3-ピロリジルオキシ基、イソプロピル基、3-インドリル基もしくはヨウ素原子のいずれかである請求項2記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
6. 一般式(1)中、Zが、水素原子、ヨウ素原子、メチル基、2-カルボキシル-2-オキソエチル基もしくは2-(2-フリル)-2-オキソエチル基のいずれかである請求項2記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
7. 一般式(1)中、Lが式(2)の有機基を示し、式(2)中、Wが、水素原子、炭素数1~6のアルキル基、炭素数4~10のアリール基もしくは炭素数5~12のアラルキル基を示し、

Xが、水素原子、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基または置換基を有していてもよいメチル、エチルもしくはベンジル基を示し、置換基を有する場合の置換基としては、カルボキシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、炭素数1~6のアルキルスルホニルオキシ基、ピペリジルオキシ基、炭素数7~10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数8~14のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、炭素数6~8のピペリジルアルキル基、炭素数8~11のイミノアルキルピペリジルアルキル基、

炭素数 9 ～ 15 のアルコキシカルボニルピペリジルアルキル基、ピロリジルオキシ基、炭素数 6 ～ 9 のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 7 ～ 13 のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基を示し、

V が、水素原子、置換基を有するベンゾイル基、置換基を有していてもよいベンゼンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル、カンファースルホニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、フェニルアセチル、キヌクリジニルアミノアセチル、キヌクリジニウミルアセチルまたは置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 のアルカンスルホニル基を示し、

V が置換基を有する場合の置換基としては、カルボキシル基、炭素数 2 ～ 7 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1 ～ 3 のアミノアルキル基、炭素数 2 ～ 7 のアルキルアミノアルキル基、炭素数 4 ～ 10 の N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基、ピペリジルオキシ基、炭素数 7 ～ 10 のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数 8 ～ 14 のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数 6 ～ 9 のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数 7 ～ 13 のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、炭素数 3 ～ 7 のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数 4 ～ 8 のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 3 ～ 7 のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数 4 ～ 8 のアルコキシカルボニルアルケニル基が挙げられ、

或いは V は式 (6) の有機基を示し、(式 (6) 中、 R^1 は水素原子、アルコキシカルボニル基又はメチル基を表し、 R^2 はメチル基、ブチル基、ベンジル基、アミノブチル基、ヒドロキシカルボニルエチル基、ヒドロキシカルボニルプロピル基もしくはイミダゾリルメチル基のいずれかを表し、 R^3 は水素原子を示す。)、

Y が式 (7)、(8)、(9)、(10) または (11) のいずれかを示し、式 (7) 中、n は 1 又は 2 であり、式 (8) 中、n は 1 であり、

Zが水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン基または式(12-1)のいずれかを示し、式(12-1)中、R⁴はカルボキシル基もしくは炭素数4～10のアリール基のいずれかを示す、請求項1記載のベンズアミジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

8. 一般式(1)中、Vが置換基を有する場合の置換基がカルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アミジノ基、アセチル基、臭素原子、アミノ基、メチルアミノ基、*t*-ブトキシカルボニルアミノ基、アミノメチル基、(メチルアミノ)メチル基、(N-*t*-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチル基、4-ピペリジルオキシ基、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ基、3-ピロリジルオキシ基、1-*t*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジルオキシ基、2-カルボキシルエテニル基、2-(エトキシカルボニル)エテニル基のいずれかである請求項7記載のベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。
9. 一般式(1)中、Wが水素原子、メチル基、ベンジル基のいずれかである請求項7記載のベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。
10. 一般式(1)中、Xが置換基を有する場合の置換基がカルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、エタンスルフォニルオキシ基、ブタンスルフォニルオキシ基、4-ピペリジルオキシ基、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ基、1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ基、4-ピペリジルメチル基、(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)メチル基、1-アセトイミドイル-3-ピロリジルオキシ基のいずれかである請求項7記載のベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。
11. 一般式(1)中、Zが水素原子、ヨウ素原子、メチル基、2-カルボキシル-2-オキソエチル基、2-(2-フリル)-2-オキソエチル基のいずれかである請求項7記載のベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。

12. 一般式(1)中、Lが式(2)又は式(4)の有機基を示し、式(2)中、

Wが、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を示し、

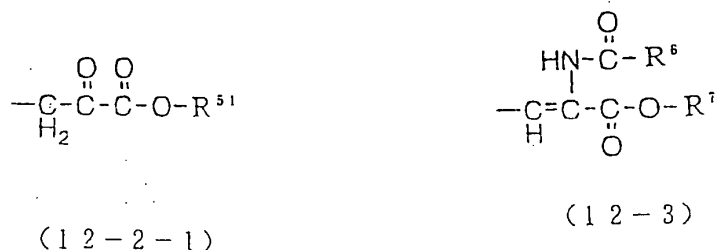
Xが、水素原子、炭素数2～3のカルボキシアリル基又は炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を示し、

Vが、置換基を有するベンゾイル、ピリジンカルボニルもしくはピペリジンカルボニル基を示し、該置換基としては、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数1～8のアシル基、ハロゲン基、アミノ基、炭素数1～6のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数4～6のアリールアミノ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニルアミノ基、炭素数1～3のアミノアルキル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数4～10のN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基、ピペリジルオキシ基、炭素数7～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数6～9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、炭素数2～7のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数3～8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数3～7のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～8のアルコキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数6～12のアリールアルケニル基、炭素数1～10のアルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、炭素数3～8のアルキル基、炭素数4～10のアリールスルホニル基、炭素数5～12のアリールアルキル基、ピペラジンカルボニル基、炭素数7～10のイミノアルキルピペラジンカルボニル基、ピペラジンスルホニル基、炭素数6～9のイミノアルキルピペラジンスルホニル基、ベンジルスルホニルアミノ基、炭素数6～

9 のピペリジルアルキル基、炭素数 8 ～ 12 のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数 6 ～ 9 のピペリジデンアルキル基、炭素数 8 ～ 12 のイミノアルキルピペリジデンアルキル基、グアニジノ基、ホスホノ基、炭素数 2 ～ 9 のジアルコキシホスホリル基、炭素数 1 ～ 4 のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基、アミノエチルオキシ基、炭素数 3 ～ 6 のジアルキルアミノスルホニル基、炭素数 2 ～ 4 のジアルキルグアニジノ基が挙げられ、

Y が式 (7) を示し、式 (7) 中、n は 1 の整数を示し、

Z が、水素原子、(12-2-1)、(12-3) のいずれかを示す、



(R⁵¹ は、水素原子または炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、R⁶ は水素原子、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基又は炭素数 1 ～ 7 のアルコキシ基のいずれか、R⁷ は水素原子又は炭素数 1 ～ 6 のアルキル基のいずれかを示す。)]

請求項 1 記載のベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。

13. 一般式 (1) 中、L が式 (2) の有機基を示す請求項 12 記載のベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。

14. 一般式 (1) 中、L が式 (2) の有機基を示し、式 (2) 中、W が、水素原子又は炭素数 1 ～ 6 のアルキル基を示し、

X が、水素原子、炭素数 2 ～ 3 のカルボキシアルキル基又は炭素数 3 ～ 6 のアルコキシカルボニルアルキル基を示し、

V が、置換基を有するベンゾイル、ピリジンカルボニルもしくはピペリジン

カルボニル基を示し、該置換基としては、カルバモイル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミジノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数2～8のアシル基、炭素数2～6のジアルキルアミノ基、炭素数4～6のアリールアミノ基、炭素数3～7のジアルキルアミノアルキル基、ピペリジルオキシ基、炭素数7～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数6～9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数4～10のアリール基、炭素数6～12のアリールアルケニル基、炭素数6～10のアルコキシ基、炭素数3～8のアルキル基、炭素数4～10のアリールスルホニル基、炭素数7～10のイミノアルキルピペラジンカルボニル基、炭素数6～9のイミノアルキルピペラジンスルホニル基、炭素数6～9のピペリジアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルピペリジアルキル基、炭素数6～9のピペリジデンアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルピペリジデンアルキル基、グアニジノ基が挙げらる、請求項12記載のベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。

15. 一般式(1)中、Lが式(2)の有機基を示し、式(2)中、Wは、水素原子又はメチル基を示し、Xが、水素原子、炭素数2～3のカルボキシルアルキル基又は炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を示し、

Vが、1-(ピリジル)-ピペリジン-4-カルボニル基又は置換基を有するベンゾイル基を示し、該置換基としては炭素数3～7のジアルキルカルバモイル基、炭素数3～7のジアルキルアミジノ基、ベンゾイル基、炭素数2～6のジアルキルアミノ基、ピリジルアミノ基、炭素数7～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数6～9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数6～7のピリジアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルピペリジアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルピペリジデンアルキル基、グアニジノ基、が挙げられ、

Yが式(7)を示し、式(7)中、nは1の整数を示し、

Zが水素原子、式(12-2-1)を示す、請求項12記載のベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。

16. 一般式(1)中、Lが式(2)の有機基を示し、式(2)中、Wは、水素原子を示し、Xが、水素原子、炭素数2～3のカルボキシアルキル基又は炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を示し、

Vが、1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボニル基又はパラ位に置換基を有するベンゾイル基を示し、該置換基としてはジメチルカルバモイル基、(ピロリジン-1-イル)カルボニル基、N,N-ジメチルアミノ基、(ピロリジン-1-イル)(イミノ)メチル基、ベンゾイル基、1-ピロリジル基、4-ピリジルアミノ基、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ基、4-ピリジリエチル基、グアニジノ基、が挙げられ、

Yが式(7)を示し、式(7)中、nは1の整数を示し、

Zが式(12-2-1)を示す、請求項12記載のベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。

17. 一般式(1)中、Lが式(2)の有機基を示し、式(2)中、Wが、水素原子を示し、

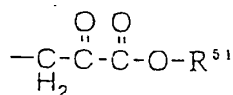
Xが、炭素数2～3のカルボキシアルキル基又は炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を示し、

Vが、メタ位又はパラ位に置換基を有するベンゾイル、ピリジンカルボニルもしくはピペリジンカルボニル基を示し、該置換基としては、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミノ基、ピリジル基、カルボキシ基、アミノ基、炭素数3～6のジアルキルアミノカルボニル基、炭素数3～6のジアルキルアミノスルホニル基、イミダゾリン-2-イル-アミノ基、ピロリジル基、ピペリジルオキシ基、炭素数7～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基が

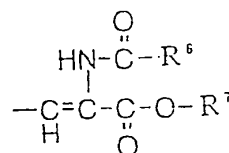
挙げられ、

Yが式(7)を示し、式(7)中、nは1の整数を示し、

Zが(12-2-1)、(12-3)のいずれかを示す、



(12-2-1)



(12-3)

(R⁵¹は、水素原子または炭素数1～6のアルキル基、R⁶は水素原子、炭素数1～6のアルキル基又は炭素数1～7のアルコキシ基のいずれか、R⁷は水素原子又は炭素数1～6のアルキル基のいずれかを示す。)]

請求項1記載のベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。

18. 一般式(1)中、Zが2-アセトアミド-2-エトキシカルボニルエテニル基、2-アセトアミド-2-メトキシカルボニルエテニル基、2-アセトアミド-2-カルボキシルエテニル基、又は2-カルボキシー-2-オキソエチル基のいずれかである請求項17記載のベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。

19. 一般式(1)中、Xがエトキシカルボニルメチル基又はカルボキシメチル基のいずれかである請求項17記載のベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。

20. 一般式(1)中、Vが、パラ位に置換基を有するベンゾイル、ピリジンカルボニルもしくはピペリジンカルボニル基を示し、該置換基としては、アミノ基、カルボキシル基、ジメチルアミノカルボニル基、1-ピロリジルカルボニル基、4-ピペリジルオキシ基又は1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオ

キシ基のいずれかである請求項17記載のベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。

21. 一般式(1)中、Lが式(2)有機基を示し、

Wが、水素原子を示し、

Xが、置換基を有するベンジル基を示し、置換基としては、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニルオキシ基、ピペリジルオキシ基、炭素数7～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、炭素数6～8のピペリジルアルキル基、炭素数8～11のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数9～15のアルコキシカルボニルピペリジルアルキル基、ピロリジルオキシ基、炭素数6～9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、アミノ基、ベンジルオキシカルボニル基、ヒドロキシ基、ハロゲノ基、アミノピペリジルオキシ基もしくは炭素数1～3のアルキル基があげられ、

Vが、水素原子、2-ナフタレンスルホニル、カンファースルホニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、フェニルアセチル、キヌクリジニルアミノアセチル、キヌクリジニウムイルアセチル、インドールカルボニル、フェニルチオカルボニル、ピリジンカルボニル、ピペリジンカルボニル基もしくはベンズイミドイル基または置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルカンスルホニル、ベンゼンスルホニル基を示し、置換基としては、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、炭素数2～7のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数3～8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数3～7のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～8のアルコキシカルボニルアルケニル基、ホスホノ基、炭素数2～9のジアルコキシホスホリル基、炭素数1～4のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基が挙げられ、

Yが式(7)を示し、式(7)中、nは1の整数を示し、

Zが水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン基または式(12-1)、(12-2)、(12-3)のいずれかを示す、請求項1記載のベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。

22. Xが、置換基を有するベンジル基を示し、置換基としては、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニルオキシ基、ピペリジルオキシ基、炭素数7～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、炭素数6～8のピペリジルアルキル基、炭素数8～11のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数9～15のアルコキシカルボニルピペリジルアルキル基、ピロリジルオキシ基、炭素数6～9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基があげられ、

Vが、水素原子、ベンゼンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル、カンファースルホニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、フェニルアセチル、キヌクリジニルアミノアセチル、キヌクリジニウミルアセチルまたは炭素数1～6のアルカンスルホニル基を示し、

Yが式(7)を示し、式(7)中、nは1の整数を示し、

Zが水素原子または式(12-1)のいずれかを示す、請求項21記載のベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。

23. (3R)-3-(4-アミジノベンゾイルアミノ)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]ブタン酸、(3R)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]-3-(4-ジメチルカルバモイルベンゾイルアミノ)ブタン酸、(3R)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]-3-(4-カルボキシルベンゾイルアミノ)ブタン酸、(3R)-4-

[5-アミノ-2-(2-カルボキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]-3-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンゾイルアミノ]ブタン酸、(3R)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]-3-[4-(1-(1-イミノエチル)ピペリジル-4-オキシ)ベンゾイルアミノ]ブタン酸又は(3R)-4-[5-アミノ-2-(2-カルボキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]-3-[4-(ピロリジン-1-スルホニル)ベンゾイルアミノ]ブタン酸よりなる群の中から選ばれるベンズアミジン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。

24. 請求項1記載のベンズアミジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する抗血液凝固剤または血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。
25. 請求項23記載のベンズアミジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する抗血液凝固剤または血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00176

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07C257/18, 271/22, 279/18, 309/64, 311/06, 311/14, 311/15,
323/62, C07D207/325, 213/26, 233/26, 239/06, C07D307/46,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07C257/18, 271/22, 279/18, 309/64, 311/06, 311/14, 311/15,
323/62, C07D207/325, 213/26, 233/26, 239/06, C07D307/46,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX PA	WO, 97/24118, A1 (RHONEPOULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.), July 10, 1997 (10. 07. 97), Refer to Claims ; Examples & AU, 9715207, A	1-22, 24-25 23
X A	EP, 672658, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), September 20, 1995 (20. 09. 95), Refer to Claims ; Examples 30 to 33 & WO, 95/23609, A1 & US, 5705966, A & US, 5710130, A & JP, 9-509937, A	1-22, 24-25 23
X A	JP, 7-330695, A (The Green Cross Corp.), December 19, 1995 (19. 12. 95), Refer to Claims ; compounds 60, 84 (Family: none)	1-22, 24-25 23
A	JP, 9-500391, A (Pfizer Inc.), January 14, 1997 (14. 01. 97), Refer to Claims & WO, 95/13274, A1 & EP, 728132, A1 & DE, 69404325, A1	1-25

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
April 14, 1998 (14. 04. 98)

Date of mailing of the international search report
April 21, 1998 (21. 04. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00176

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 96/22288, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), July 25, 1996 (25. 07. 96), Refer to Claims ; Examples & EP, 804431, A1	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00176

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

211/62, 211/92, 211/34, 295/16, 209/08, 209/14, 207/12, 401/04, 207/08,
453/02, A61K31/34, 31/44, 31/40, 31/415, 31/505, 31/215, 31/195, 31/445

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

211/62, 211/92, 211/34, 295/16, 209/08, 209/14, 207/12, 401/04, 207/08,
453/02, A61K31/34, 31/44, 31/40, 31/415, 31/505, 31/215, 31/195, 31/445

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
C07C257/18, 271/22, 279/18, 309/64, 311/06, 311/14, 311/15, 323/62, C07D207/325, 213/26, 233/26, 239/06, Int. Cl. ⁶ C07D307/46, 211/62, 211/92, 211/34, 295/16, 209/08, 209/14, 207/12, 401/04, 207/08, 453/02, A61K31/34, 31/44, 31/40, 31/415, 31/505, 31/215, 31/195, 31/445		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
C07C257/18, 271/22, 279/18, 309/64, 311/06, 311/14, 311/15, 323/62, C07D207/325, 213/26, 233/26, 239/06, Int. Cl. ⁶ C07D307/46, 211/62, 211/92, 211/34, 295/16, 209/08, 209/14, 207/12, 401/04, 207/08, 453/02, A61K31/34, 31/44, 31/40, 31/415, 31/505, 31/215, 31/195, 31/445		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CA(STN), REGISTRY(STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X P A	WO, 97/24118, A1, (RHONEPOULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.), 10. 7月. 1997(10. 07. 97), 特許請求の範囲及び実施例参照, & AU, 9715207, A	1-22, 24-25 23
X A	EP, 672658, A1, (ELI LILLY AND COMPANY), 20. 9月. 1995(20. 09. 95), 特許請求の範囲及び実施例30~33参照, & WO, 95/23609, A1 & US, 5705966, A & US, 5710130, A & JP, 9-509937, A	1-22, 24-25 23
X A	JP, 7-330695, A, (株式会社ミドリ十字), 19. 12月. 1995(19. 12. 95), 特許請求の範囲及び化合物60, 84参照 (ファミリーなし)	1-22, 24-25 23
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリ 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 14. 04. 98		国際調査報告の発送日 21.04.98
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 坂 崎 恵 美 子 印 4 H 9 4 5 1 電話番号 03-3581-1101 内線 3445

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 9-500391, A, (ファイバー・インコーポレーテッド), 14. 1月, 1997 (14. 01. 97), 特許請求の範囲参照, & WO, 95/13274, A1 & EP, 728132, A1 & DE, 69404325, A1	1-25
A	WO, 96/22288, A1, (ELI LILLY AND COMPANY), 25. 7月, 1996 (25. 07. 96), 特許請求の範囲及び実施例参照, & EP, 804431, A1	1-25